



Sveriges lantbruksuniversitet
Swedish University of Agricultural Sciences

**Fakulteten för veterinärmedicin
och husdjursvetenskap**

Institutionen för biomedicin och veterinär
folkhälsovetenskap

Smärtbedömning vid intramuskulär administrering av två former av bensylpenicillin till häst



Matilda Axelsson

*Uppsala
2018*

Examensarbete 30 hp inom veterinärprogrammet

*ISSN 1652-8697
Examensarbete 2018:67*

Smärtbedömning vid intramuskulär administrering av två former av bensylpenicillin till häst

Pain assessment at intramuscular administration of two forms of benzylpenicillin in horses

Matilda Axelsson

Handledare: Lena Olsén, institutionen för biomedicin och veterinär folkhälsovetenskap

Examinator: Anette Wichman, institutionen för husdjurens miljö och hälsa; Avdelningen för etologi och djurskydd

Examensarbete i veterinärmedicin

Omfattning: 30 hp

Nivå och fördjupning: Avancerad nivå, A2E

Kurskod: EX0751

Utgivningsort: Uppsala

Utgivningsår: 2018

Delnummer i serie: Examensarbete 2018:67

ISSN: 1652-8697

Elektronisk publicering: <http://stud.epsilon.slu.se>

Nyckelord: Bensylpenicillin, prokain, lidokain, adrenalin, häst, intramuskulär administration, penicillinchock, prokaintoxicitet, biverkningar, smärta, smärtbeteende, smärtutvärdering, klinisk utvärdering, palpation,

Key words: Benzylpenicillin, penicillin G, procaine, lidocaine, adrenaline, horse, intramuscular administration, penicillin shock, procaine toxicity, adverse effect, pain, pain behaviour, pain assessment, clinical evaluation, palpation

Sveriges lantbruksuniversitet
Swedish University of Agricultural Sciences

Fakulteten för veterinärmedicin och husdjursvetenskap
Institutionen för biomedicin och veterinär folkhälsovetenskap

SAMMANFATTNING

Prokaintoxicitet, kallad ”Penicillinchock” av djurägare, är den vanligaste och allvarligaste biverkningen till bensylpenicillinprokain (Pc-prok) där ett stort antal fall sannolikt inte rapporteras av veterinärer eller djurägare. Majoriteten av reaktionerna orsakas av depå- och lokalbedövningsmedlet prokain när injektion i halsmuskeln råkat ske intravasalt och snabbt når toxiska nivåer i blodet. En hästs reaktion är därför oberoende av hur många injektioner eller behandlingar som tidigare gått bra. Symtomen pågår under 10–30 minuter, varierar från centralnervösa, kramper och kollaps till i värsta fall död eller avlivning på grund av de skador hästen åsamkat sig. Biverkningsrisken gör många djurägare och veterinärer osäkra inför Pc-prok behandling. Därför kan andrahandsval av antibiotika väljas, dock med bredare antibakteriellt spektrum och sämre val ur resistenssynpunkt. Bensylpenicillinnatrium (Pc-Na) för intravenös administrering 3–4 gånger under klinikvistelse är den andra formen av penicillin registrerat till häst i Sverige. Pc-Na innehåller inget prokain och har ett gott upptag med klinisk effekt vid intramuskulär injektion på häst. Vid sådan injektion uppvisar dock hästar, liksom människor, kraftig smärtpåverkan ej förenlig med djurskyddet. Dock finns Pc-Na godkänt för i.m. injektion till andra djurslag (nötkreatur och gris). Humanmedicinen har löst smärtproblematiken genom att tillsätta lidokain till Pc-Na. Lidokain används på häst som lokalbedövning vid exempelvis sårskador och håltundersökningar. För att ersätta prokainets långsamma utsöndring av penicillin från muskel till blod, skulle likvärdig effekt uppnås genom vasokonstriktion av adrenalin. Tillsatserna skulle bidra till ett lägre doseringsintervall och mindre smärtproblematik hos samtliga registrerade djurslag. Penicillinformens låga biverkningsrisk och begränsade resistensutveckling skulle kunna ge en ökad djurvälstånd och vara ett alternativ till Pc-prok. Studien undersökte genom en smärtbedömning vid injektion om bensylpenicillinnatrium med tillsats av lidokain med adrenalin (Pc-lido) intramuskulärt till häst kan vara ett alternativ till bensylpenicillinprokain. Studien var en randomiserad, blindad, cross-over-studie där Pc-prok användes som kontroll. Åtta friska varmblodiga hästar behandlades 4 dagar intramuskulärt med Pc-prok en gång per dag och med Pc-lido två gånger dagligen, sju gånger totalt. Olika kliniska och beteendemässiga parametrar utvärderade graden av smärta och välfärd genom klinisk undersökning ett dygn efter senaste injektionen, och beteendestudier under 6 minuter före och efter injektion. Med syftet att undersöka om det är någon skillnad i smärta orsakad av injektionerna av Pc-lido och Pc-prok.

Studien visar att det inte är någon skillnad i beteende mellan behandlingarna. Skillnad sågs vid klinisk undersökning av hästarnas halsar i ömhet och svullnad, men inte i stelhet. Dock var reaktionerna lindriga av smärta och svullnad vid injektionsplatserna. Det gjorde inte ondare att få Pc-lido än Pc-prok, trots att Pc-lido injicerades två ggr/dag mot prokainets 1 ggr/dag. Skillnad sågs i beteende före och efter injektion, det gör ont att få en injektion, vilket visar att beteendestudierna var en bra och känslig metod som upptäckte detta. Slutsatserna från studien är att injektion i.m. två gånger dagligen av Pc-lido (7,5 mg/kg) till häst ger lindrig smärta och svullnad vid injektionsplatserna, eliminerar risken för prokaintoxicitet samt ger adekvat antimikrobiell behandling mot de vanligaste patogenerna. Pc-lido är ett alternativ till Pc-prok ur både resistens- och djurskyddssynpunkt med säkerhet för såväl djur som djurägare och kan bidra till minskad användning av dagens alternativ till Pc-prok, bredspektrumantibiotika. Pc-lido rekommenderas vid intramuskulär penicillinbehandling för att undvika prokainrelaterad penicillinreaktion.

SUMMARY

Procaine toxicity, called “Penicillin shock” by the animal owners, is the most common and serious adverse effects of penicillin G procaine (Pc-prok), where it is likely that many incidences are not reported by veterinarians or horse owners. Most of the reactions are caused by depot- and local anaesthetic procaine when an intramuscularly neck injection occurs intravenously and then rapidly reaches toxic levels in the bloodstream. The adverse effects occur regardless of how many injections or treatments have gone well prior. The symptoms last for 10–30 minutes, ranging from central nervousness, seizures and collapse to in the worst case; death or euthanasia due to the damage the horse suffered. The risk of adverse effects in the penicillin G treatment makes many animal owners and veterinarians insecure. Therefore, second hand alternative antibiotics can be chosen but then with a wider antibacterial spectrum and worse in terms of resistance. Penicillin G sodium (Pc-Na) for intravenous administration is given 3–4 times during clinical trials and is the second dosage form of penicillin G available in Sweden. Pc-Na contains no procaine and has a good uptake of clinical effect in intramuscular injection in horse. However, with such injection, horses, like humans, exhibit severe pain effects incompatible with animal welfare. However, Pc-Na is approved for i.m. injection to other animal species (cattle and pigs). Human medicine has solved the pain problem by adding lidocaine to Pc-Na. Lidocaine is used in horses as a local anaesthetic in, for example, sore injuries and lameness evaluation. In order to replace procaine’s depot effect of the penicillin from the muscle to the blood, the correspondent effect would be achieved by vasoconstriction of adrenaline. The additive would contribute to a lower dose range and less pain problems in all registered animal species. The low risk of adverse effects of Pc-Na with additives (Pc-lido) and its narrow antimicrobial spectrum could give increased animal welfare and be an alternative to Pc-prok. By a pain assessment associated with injection, the aim of the study is to see if penicillin G sodium with the addition of lidocaine with adrenaline (Pc-lido) intramuscularly in horses may be an alternative to Pc-prok. The study was a randomized, blinded, cross-over study where Pc-prok was used as a control. Eight healthy warmblood horses were treated intramuscularly with Pc-prok once a day four times and Pc-lido twice a day seven times in total. Different clinical and behavioral parameters evaluated the degree of pain and well-being by clinical examination 24 hours after the last injection and behavioral studies for 6 minutes before and after injection. The purpose of the study is to investigate if there is any difference in pain associated with injection of Pc-lido and Pc-prok.

The study shows that there is no difference in behaviour in the preparations of Pc-lido and Pc-prok. The differences were observed in clinical examination of the horses’ necks in tenderness and swelling, but not in stiffness. However, the reactions of pain and swelling were mild at the injection sites. There was no greater harm to get Pc-lido than Pc-prok, even though Pc-lido was injected twice a day against the procaine once a day. Difference was seen in behaviour before and after injection, it is painful to get an injection, which shows that the behavioral studies were a good and sensitive method to discover this. The conclusions from the study are that injecting i.m. twice a day of Pc-lido (7,5 mg/kg) in horse providing mild pain and swelling at the injection sites, eliminates the risk of procaine toxicity and provides adequate antimicrobial treatment against multiple common pathogens. Pc-lido is an alternative to Pc-prok in both resistance and animal welfare concerns, with security for both animals and animal owners and can help reduce the use of today’s alternatives to Pc-prok, wide spectrum antibiotics. Pc-lido is recommended for intramuscular penicillin treatment to avoid procaine-related penicillin adverse effects.

INNEHÅLL

INLEDNING.....	1
LITTERATURÖVERSIKT	2
Beredningsformer	2
<i>Karenstider</i>	3
Biverkningar.....	3
<i>Prokaintoxicitet och Penicillinchock</i>	5
Lokalanestesi.....	6
<i>Prokain</i>	6
<i>Lidokain och adrenalin</i>	6
Smärta.....	7
<i>Smärtbeteende</i>	7
<i>Klinisk utvärdering</i>	8
<i>Smärtprotokoll</i>	9
MATERIAL OCH METODER	10
Hästar	10
Försöksupplägg	10
Beteendestudier	11
Klinisk utvärdering.....	13
Statistisk analys	14
<i>Beteendestudier</i>	14
<i>Klinisk utvärdering</i>	14
RESULTAT	15
Beteendestudier	15
Klinisk utvärdering.....	17
<i>Mellan behandlingarna (Pc-lido & Pc-prok)</i>	17
<i>Inom behandlingarna (Pc-lido & Pc-prok)</i>	17
DISKUSSION	19
SLUTSATS	24
TACK	25
REFERENSER	26
BILAGOR.....	34
Bilaga 1 Protokoll: Beteende.....	34
Bilaga 2 Protokoll: Klinisk undersökning	36

INLEDNING

Bensylpenicillinprokain (Pc-prok) används i regel när djurägare själva ska behandla hästen i halsmuskeln hemma i boxen vid infektion. Det är dock inte utan risk, vissa hästar reagerar mot Pc-prok i form av biverkningen ”penicillinchock”. Majoriteten av reaktionerna tros bero på prokaintoxicitet (Marshall, 1980; Nielsen *et al.*, 1988; Chapman *et al.*, 1992; Tjälve, 1997; Olsén *et al.*, 2007; 2010). Reaktion uppstår när en alltför hög dos når blodbanan för fort och ger symtom därefter (Tobin *et al.*, 1977a; Chapman *et al.*, 1992). De kliniska biverkningarna kan vara centralnervösa symtom, balansrubbingar, sår, skador, kramper och död till följd av penicillininjektionen. Eftersom symtomen kan vara dramatiska och omedelbara vid administrering och pågå under 10–30 minuter, kan både djurägare och veterinärer känna sig osäkra inför användandet och välja ett andrahandspreparat med bredare spektrum och ökad resistensrisk. Därav finns ett behov för såväl häst, djurägare och veterinär att finna ett Pc-prok alternativ, utan risk för penicillinchock med låg resistensrisk och därmed positivt ur djurväl-färd- och djurskyddssynpunkt. Bensylpenicillinnatrium (Pc-Na) innehåller inget prokainsalt, finns godkänt i Fass vet. (2016) för i.m. injektion till andra djurslag (nötkreatur och gris), och har även visat sig ha ett gott upptag med klinisk effekt vid i.m. injektion på häst (Olsén *et al.*, 2013). Hästar uppvisar dock (Bremer, 2010), liksom människor (Harari *et al.*, 1988), kraftig smärtpåverkan efter Pc-Na injektion. Humanmedicinen har tillsatt lidokain till Pc-Na för att smärta inte skall upplevas vid injektionerna (Amir *et al.*, 1998). Adrenalin ger lokal vaso-konstriktion (Fass vet., 2016) vilket skulle kunna bidra till att bromsa upptagshastigheten av penicillinet och efterlikna prokainets depåeffekt till blodet. En sådan läkemedelskombination av Pc-Na med tillsats av lidokain med adrenalin (Pc-lido) skulle ge ett lägre doseringsintervall än dagens 3–4 gånger per dag av rent Pc-Na (Läkemedelsindustri-föreningen, 2011a; 2011b), och vara ett alternativ till Pc-prok.

Genom smärtbedömning utvärderar studien om bensylpenicillinnatrium med tillsats av lidokain med adrenalin (Pc-lido) intramuskulärt (i.m.) till häst kan vara ett alternativ till bensylpenicillinprokain från djurskyddssynpunkt. Pc-prok används som egenkontroll vid i.m. behandling av åtta varmblodiga hästar med Pc-prok respektive Pc-lido. Olika kliniska och beteendemässiga parametrar ska utvärdera graden av smärta och välfärd genom klinisk undersökning och beteendestudier före och efter injektion. Detta för att i framtiden minska antalet allvarliga och ibland även livshotande fall av prokaintoxicitet, även kallad penicillinchock, hos häst genom att kunna erbjuda ett behandlingsalternativ till Pc-prok och därmed öka djurväl-färden. Studien ingår i ett mångårigt forskningsprojekt av bland annat studien av Olsén *et al.* (2007), samt är en fortsättning på Pc-Na-studien av Olsén *et al.* (2013) med tillhörande veterinärexamensarbete om smärta av Bremer (2010). Plasmakoncentrations-studien (Grossman, 2016) och stabilitetstudien (Lind, 2016) av Pc-lido är andra delar av Pc-lido-studien, som denna smärtutvärderande studie av i.m. Pc-lido och Pc-prok tillhör.

LITTERATURÖVERSIKT

Idag finns två olika beredningar av bensylpenicillin registrerade till häst, varav endast den ena får ges av djurägare (i hästens halsmuskel) för behandling hemmavid. Men risken för toxisk bieffekt är stor och kan leda till fatal utgång.

Inom veterinärmedicin är penicillin den mest använda antibiotikan (SVS 2013; SWEDRES-SVARM, 2015) där bensylpenicillin står för majoriteten (ca 55 %) av Sveriges antibiotikaförsäljning. I Sverige är bensylpenicillin förstahandsval vid behandling av infektioner hos häst. Det har god effekt mot de vanligaste bakterierna på häst, såsom grampositiva kocker (*Streptococcus equi*, *S. zooepidemicus* och *S. equisimilis*) stavar och anaeroba utan förvärvat resistens (SVS 2013; SWEDRES-SVARM, 2015). Ingen resistens har beskrivits mot beta-hemolyserande streptokocker och bensylpenicillin ger god behandlingseffekt vid till exempel postoperativ kirurgi, sårinfektioner, lymfangit och pneumoni. Två former av bensylpenicillin tillhandahålls i Sverige till häst; bensylpenicillinprokain (Pc-prok) för intramuskulär (i.m.) administrering 1 gång per dag och bensylpenicillinnatrium (Pc-Na) för intravenös (i.v.) injektion 3–4 gånger per dag (Läkemedelsindustriföreningen, 2011a; 2011b).

Beredningsformer

De två olika formerna av bensylpenicillin, godkända till häst i Sverige, är lösliga Pc-Na med kort halveringstid samt Pc-prok med svårlöst prokainsalt som jämförelsevis ger en längre halveringstid (läkemedelsindustriföreningen, 2011a; 2011b). Till svin och nöt finns Pc-Na för intramuskulär administrering medan det till häst endast finns för intravenös injektion i form av Geopenil® vet. (Fass vet., 2016). Halveringstiden hos nöt är cirka 1,5 timme medan den är <1 timme hos häst och svin. Produktionsstörningar resulterade i brist av Geopenil® vet och restnotering hos apoteken under år 2014–2017. Under restnoteringen har humanpreparat av bensylpenicillin kunnat förskrivas enligt SJVFS 2009:84. Dessa har både injektion och infusion som beredningsformer till skillnad från Geopenil. Doseringen av Geopenil är 2 gånger per dag enligt Fass vet. (2016) Då halveringstiden är kort i blodet med sitt vattenlösliga natriumsalt rekommenderas att Pc-Na ges 3–4 ggr om dagen i.v. (Horspool & McKellar, 1995; Giguère & Alfonso, 2013). Olsén *et al.*, (2013) visar dock att i.m. injektion två gånger per dag av Pc-Na på häst ger tillräckliga plasmakoncentrationer för god klinisk effekt mot de vanligaste patogenerna hos häst, jämfört med dagens doseringsrekommendation.

Pc-prok är ett svårlöst salt av prokain samt bensylpenicillin (Sullivan *et al.*, 1948; Tobin *et al.*, 1977b; Fass vet., 2016). I muskeln dissocieras saltet långsamt så att fritt prokain och bensylpenicillin absorberas långsamt till blodcirkulationen. Halveringstiden förlängs och ger i sin tur administreringsbehov en gång per dag, istället för flera gånger per dag om saltet ej varit tillsatt. Förutom att prokain förlänger upptaget till blodet verkar det även lokalanestetiskt. Det i sig minskar smärta vid injektionsplatsen och gör med dessa egenskaper Pc-prok till ett mycket användbart val av antibiotikum. Till häst i Sverige idag finns två olika läkemedel av Pc-prok registrerat, Penovet® vet. och Ethacilin® vet. (Läkemedelsindustriföreningen, 2011a; 2011c).

Penicillin för peroral administrering finns varken tillgängligt i Sverige eller är lämpligt till häst (Prescott, 2013). Orsaken är låg oral biotillgänglighet då magsyran bryter ned bensylpenicillin i sin sura miljö vilket gör att den inte kommer ut i blodcirkulationen, samt risk att utveckla antibiotikaassocierad diarré och kolik (Baggot *et al.*, 1990; Horspool & McKellar, 1995; Prescott, 2013; Rang *et al.*, 2012).

Karenstider

Karenstider efter behandling finns av djurskyddsskäl och av konsumtionsskäl. För att hästen inte skall tävla eller träna med läkemedel i kroppen som kan ge förändringar i prestationsförmåga eller temperament finns olika startkarens för olika preparat. Startkarensen efter giva av antibiotika, Lidokain med adrenalin och Sterilt vatten Fresenius Kabi är 96 timmar efter sista behandling enligt djurskyddslagen § 18 (SJVFS 2010:45, L17). Penicillinprokain har dock 14 dagar startkarens eftersom prokain genom sin depåeffekt finns kvar länge i kroppen samt verkar lokalanestetiskt, och skiljer sig därför från övriga antibiotikum.

Humanpreparat av bensylpenicillin får ges till häst med 28 dygns slaktkarens (EU 37/2010; LIVSFS 2009:3, H 65). Geopenil® vet. har 10 dygns slaktkarens medan Penovet® vet. och Ethacilin® vet har en slaktkarens på 14 dygn för de registrerade djurslagen (Fass vet., 2016).

Biverkningar

Biverkningar förekommer av bensylpenicillin och kan bestå av lokala reaktioner i området efter intramuskulär administrering, liksom hypersensitivitet; så kallade allergiska reaktioner mot penicillin (urtikaria, angioödem eller anafylaktisk chock med exempelvis hypotension, bronkospasm och hjärtarytmi) (Tjälve, 1997, 2009; Olsén *et al.*, 2007; Prescott, 2013; Davis, 1984; Davis 1987). Antibiotikainducerad diarré förekommer vid behandling med bensylpenicillin (Gustavsson, 2004). I några enstaka fall har immunmedierad hemolytisk anemi associerats med Pc-behandling, dock utan helt klarlagt orsakssamband (Kendall & Pringle, 2014).

Den största andelen rapporterade biverkningar i Sverige hos häst sker efter i.m. injektion av Pc-prok (Tjälve 1997; 2003; 2004; 2005; 2007; 2009; 2011; 2012; 2013; Olsén *et al.*, 2007 Läkemedelsverket, 2014; 2015; 2016; 2017) Hästar blir oroliga, får ataxi, muskelkramper, takypné, takykardi och börjar krampa. Ett fåtal rapporter finns med biverkningar av Pc-Na, sannolikt beroende på att Pc-Na inte utgör någon risk för prokaintoxicitet och det inom veterinärmedicinen är sällsynt att drabbas av anafylaktisk chock (Davis, 1984).

Penicillin är registrerat på flera djurslag och det går därför inte att beräkna incidensen av antalet biverkningar som drabbar hästar då endast totalsumman av penicillinförsäljningen uppges i försäljningssiffrorna (SWEDRES-SVARM, 2015), samt att hästar både kan kategoriseras som sällskapsdjur eller livsmedelsproducerande djur i försäljningsrapporterna (Jordbruksverket, 2016). Försäljningen 2016 av bensylpenicillin var 6 028 kg och utgjorde 56 % av den totala försäljningen av djurantibiotika (10 674 kg). Som tillägg till den svårkalkylerade incidensrisken är det sannolikt att lindrigare biverkningar inte rapporteras till Läkemedelsverket och att prevalensen för penicillinchock sannolikt är större (Olsén *et al.*, 2007). Under åren 2003–2005 beskrivs 59 hästar ha drabbats av penicillinchock där en häst dog, utan att någon av dem rapporterat in biverkningarna till Läkemedelsverket (Lena Olsén, icke publicerat material). Som ännu ett exempel av underrapportering tros 90 % av allvarliga biverkningar inte rapporteras av läkare på humansidan (Ekman & Bäckström, 2008). Orsaken kan vara att få djurägare rapporterar till veterinär om biverkningar, att få veterinärer tar sig tid att skriva rapporter, liksom att kulturen på kliniken kan spela in huruvida biverkningar rapporteras eller inte. Trots sannolik underrapportering om biverkningar, indikerar de rapporter som finns att penicillinchock är ett stort och allvarligt problem.

Under 2016 rapporterades sju hästar ha drabbats av penicillinchock efter i.m. bensylpenicillinprokain injektion och två kor rapporterades ha fått reaktion av bland annat ataxi, hypersalivering och kraftig oro enligt biverkningsrapporten från Läkemedelsverket (2017). Tabell 1 visar tidigare års rapporterade biverkningar av bensylpenicillin hos både häst och nöt till Läkemedelsverket, redovisade av Tjälve (1997; 2003; 2004; 2005; 2007; 2009; 2011; 2012; 2013), Olsén *et al.*, (2007) samt Läkemedelsverket (2014; 2015; 2016). De drabbade hästarna var oroliga, hyperventilerade, krampade, skakade vinglade, var desorienterade, panikslagna, hade ryckningar och våldsamma rörelser. Flera hästar gick omkull, många slängde sig i boxen. Symtomen var kraftiga, de sågs från direkt till efter några minuter efter administreringen och varade under 5–30 min. Djuren var återhämtade 30–60 minuter senare. De hästar och nötkreatur som dog, fick troligt en akut anafylaktisk allergireaktion mot bensylpenicillin eller toxicitet av prokain i Pc-Prok. Hästarna föll plötsligt ihop döda, utan symtom och under administrering. Nötkreaturen gick det från direkt till några minuter efter injektion innan de ramlade ihop och dog, en hittades dock död efter några timmar i ladugården. Nöt finns med i tabellen för att åskådliggöra att även nötkreatur drabbas av penicillinbiverkningar, liksom hästar gör, då även de ges bensylpenicillin med eller utan prokain, dock ges nöt båda formerna med i.m. injektioner.

Tabell 1. *Rapporterade biverkningar i form av penicillinchock (Bensylpenicillin) från 1991–2015*

	År av biverkningsrapporter av Penicillinchock från Häst och Nöt																									
	1991–95		2001–02		2003	2004	2003–05		2005–06		2007–08		2009–10		2011	2012	2013	2014	2015							
Pc-form	P	N	P	P	N	P	P	N	P	P	N	P	P	P	P	P	P	P	P							
Häst: Tot. antal	24		3		5		6		59		7		10		7		3		3		5		7		5	
Pc-chock	23	1	3	4 ⁰	1 ¹	4 ²	57	2	7 ³	9 ⁶	1	7 ⁹	3 ¹²	3 ¹⁴	5	7									5 ¹⁵	
Dödsfall	6	1	3	1			1		3 ⁴	4 ⁷	1	1 ¹⁰	1												1	
Hud reaktion							2																			
Inj.svullnad						1																			1	
Akut Enterit, död						1																				
Nöt:																										
Pc-chock			5	2		1			5 ⁵	3 ⁸		1	1 ¹³	1	1										2	
Dödsfall			3	1		1			3	1		1 ¹¹		1	1											

P Pc-Prokain behandling i.m. av Penovet vet. eller Ethacilin vet.

N Pc-Na behandling i.v. av Geopenil vet.

⁰ 2 hästar reagerade på Penovet vet., 2 på Ethacilin vet. i.m. injektion.

¹ Hästen som reagerade på Pc-Na hade tidigare chockat vid Pc-prokain behandling

² 2 hästar reagerade på Ethacilin vet., 2 hästar på Penovet vet. i.m. injektion

^{3,4} 4 hästar reagerade på Penovet vet., 3 hästar reagerade på Ethacilin vet. och dog vid i.m. injektion

⁵ 1 Nöt reagerade på Penovet vet., 4 nöt reagerade på Ethacilin vet. i.m. injektion

⁶ 7 hästar reagerade på Penovet vet., 2 hästar reagerade på Ethacilin vet.

⁷ 3 hästar dog vid Penovet i.m. injektion. 1 häst avlivades på grund av benbrott vid Pc-chock

⁸ 3 Nöt reagerade på Ethacilin vet. varav 1 fick urtikaria, 1 blev stel och 1 dog.

⁹ 6 hästar reagerade på Penovet vet., 1 häst reagerade på Ethacilin vet. i.m. injektion

¹⁰ 1 häst dog vid Penovet vet. i.m. injektion

¹¹ 1 kalv, 3veckor gammal, dog av Penovet vet. i.m. injektion, trolig anafylaktisk reaktion.

¹² 1 häst reagerade på Penovet vet., 2 hästar reagerade på Ethacilin vet. i.m. injektion

¹³ 1 Nöt dog vid Ethacilin vet. i.m. injektion

¹⁴ 3 hästar reagerade på Penovet vet.

¹⁵ 3 hästar reagerade på Penovet vet., 2 av Ethacilin vet.

Prokaintoxicitet och Penicillinchock

Den vanligaste biverkningen av bensylpenicillin är reaktionen som i dagligt tal kallas penicillinchock av djurägare (Olsén *et al.*, 2007). Vanligaste orsaken är prokaintoxicitet, anafylaktisk reaktion kan också uppstå men är ovanligt (Davis, 1984).

Vid avsiktlig intravenös injektion av prokain eller Pc-prok visar hästar symtom som vid penicillinchock (Tobin *et al.*, 1977a; Chapman *et al.*, 1992; Olsén *et al.*, 2007) och det stödjer dagens teori att det är prokainet och inte penicillinet som orsakar prokaintoxicitet. Teorin stöds även av att både människor och hundar, men även katter, får liknande symtom (Servan-Schreiber & Perlstein, 2010; Kaplan *et al.*, 2011).

Det svårslösliga prokainsaltet löses långsamt upp från bensylpenicillin i muskeln vid i.m. administrering. Depåeffekten i muskeln gör att prokain och bensylpenicillin når blodcirkulationen i fritt tillstånd, (Fass vet., 2016). Obundet prokain från bensylpenicillin hydrolyseras i blodet av esteraser till icke-toxiska metaboliter, och medför att det obundna och aktiva prokainet blivit inaktiverat och därför inte kan nå toxisk nivå i plasman (Tobin *et al.*, 1976; 1977a; 1977b). När Pc-prok administreras intravenöst hamnar istället hela dosen direkt i blodcirkulationen med prokainet fortfarande aktiverat och bundet till penicillinet. Esteraser har då inget fritt prokain att hydrolysera för inaktivering i plasman, utan mängden aktiverat prokain leder till prokaintoxicitet (Chapman *et al.*, 1992; Olsén *et al.*, 2007). När således hela eller delar av en i.m. Pc-prok injektion oavsiktligt hamnar intravenöst kan det ge toxiskt höga prokainkoncentrationer och kan i sin tur leda till toxiska eller anafylaktiska symtom hos individen. Behandlingsperiodens upprepade injektioner i muskeln skulle kunna öka risken för extra upptag av prokain som snabbt når blodet, eftersom injektionerna ger inflammation och ökad vaskularisering i vävnaden (Nielsen *et al.*, 1988; Chapman *et al.*, 1992). Förutom ovan nämnda risker till ökat upptag tas prokainet även upp snabbare vid i.m. injektion när Pc-prok innehåller en högre andel fritt prokain (Chapman *et al.*, 1992). En sådan högre andel fritt prokain fås exempelvis då Pc-prok förvarats i en högre temperatur än den angivna på förpackningen (kylskåpsförvaring 2 °C- 8° C grader enligt Fass vet. (2016)) eftersom mer fritt prokain frisätts av en högre temperatur. Således ger tidigare nämnda risker att all hantering och administrering är av betydelse

En häst som behandlas med penicillin löper alltid risk att drabbas av penicillinchock, oavsett om det är första gången den behandlas eller en i raden av behandlingar utan tidigare reaktion (Nielsen *et al.*, 1988; Olsén *et al.*, 2007). Hästar som drabbats av akuta reaktioner mot Pc-prok visade i studien av Olsen *et al.*, (2007) signifikant lägre aktivitet av esteraser som hydrolyserar prokain i plasma, än de hästar som inte drabbats vid Pc-prok behandling. Vilka hästar som riskerar att drabbas av penicillinchock kan dock inte ensamt förklaras av esteraseraktiviteten. Hur allvarligt en häst drabbas av prokaintoxicitet är dosberoende (Tobin *et al.*, 1977a; Chapman *et al.*, 1992). Uppstår allergi mot prokainet kan reaktionen både bli densamma eller värre om hästen utsätts för allergenen igen vid ett senare tillfälle (Davis, 1987). Anafylaktisk chock, om än sällsynt inom veterinärmedicin (Davis, 1984), kan förutom vid i.m. Pc-prok injektioner även förekomma efter i.v. injektioner av bensylpenicillin med natrium- eller kaliumsalter (Läkemedelsverket, 2016). Patienten måste ha varit exponerad för ämnet tidigare och troligen uppstår allergi av haptener fungerande som allergiframkallande antigen (Nielsen *et al.*, 1988). Haptener bildas när nedbrytningsprodukterna av penicillin eller bensylpenicillin binder till proteiner. Nielsen *et al.*, (1988) anser i sin studie att behandlingstidens längd, tidigare

exponering, hur snabbt symtomen uppkommer efter injektion och karaktär av symtomen skiljer allergisk reaktion mot penicillin och misstänkt prokaintoxicitet.

Lokalanestesi

Prokain

Prokain används vid infiltrationsanestesi på hästar och verkar vasodilaterande, blodtrycks-sänkande och lokalanestetiskt (Fass vet., 2016). Prokain kan med sin lokalbedövande egenskap till viss del minska injektionssmärtan som uppstår efter i.m. injektion (Tobin *et al.*, 1977a, Uboh *et al.*, 2000). Bedövningen sker genom att cellmembranet blir stabilt och mindre genomträngligt så att diffusionen av natrium och kaliumjoner minskas vilket leder till störd aktionspotential, hämmad signalering och med det reversibel lokalbedövning (Fass vet., 2016). Ju tunnare myelinskida runt neurala axonet desto snabbare bedövning. Effekten nås efter 5–10 minuter, men individens ålder spelar också in. På grund av snabb hydrolys av plasmaesteraser har prokain kort duration, 30–60 minuter. Prokain passerar både placenta och in i fosterplasman samt genom blod-hjärnbarriären. Egenskaperna har gjort att prokainet förutom att ha använts smärtreducerande vid mindre kirurgiska ingrepp och nervblockader, även har använts till doping genom att smärtsmaskera hästar som startar lopp (Tobin *et al.*, 1977a; Kuchembuck *et al.*, 2007).

Lidokain och adrenalin

Lidokain verkar lokalanestetiskt genom att förhindra nervsignalering i området och adrenalinet förlänger lidokainets effekt genom sin kärlsammandragande förmåga (Fass vet., 2016). Verkningsmekanismen för lidokain liknar den för prokainet. Aktionspotentialen i axonet stoppas när cellmembranets spänningsberoende natriumkanaler blockeras och därmed ej kan depolarisera och låta signalen transporteras vidare. Med egenskaper av snabbt insättande och verkningsstid är lidokain ett vanligt använt lokalanestetikum (Calvey & Williams, 2008). Studier visar att smärtan i samband med i.m. injektioner kan minskas kraftigt, i både smärtintensitet och frekvens vid tillsats av lokalanestetikum i läkemedlet, såsom lidokain (Patel *et al.*, 1982; Christoph *et al.*, 1988). En sådan injektion ger lägre smärta omedelbart efter injektion än injektion utan lidokain, men slutar vara smärtreducerande 2–4 timmar efter i.m. injektion på människa (Christoph *et al.*, 1988). I Fass vet. (2016) står att humanpreparatet Lidokain Mylan har en duration på 1–2 timmar vid olika lokalbedövningar.

Penicillinets farmakokinetik eller penicillinkoncentration i serum förändras inte när lidokain tillsätts och ges intramuskulärt till människa, ej heller förändras antibiotikans biotillgänglighet (Amir *et al.*, 1998; Patel *et al.*, 1982; Schichor *et al.*, 1994).

I kärlväggens glatta muskulatur finns $\alpha 1$ -receptorer och på dessa verkar agonisten adrenalin vilket gör att kärlen drar ihop sig och minskar i diameter (Rang *et al.*, 2012). Effekten av vasokonstriktion gör adrenalin mycket användbar inom anestesi. Lokalanestetika med tillsats av adrenalin ger både längre duration och minskad blödningstendens, där absorptions-hastigheten sänks och maximala plasmakoncentrationen minskas med 20–50 procent beroende på injektionsställe (Läkemedelsindustriföreningen, 2014; Fass vet., 2016). Vid lokalanestesi till vuxen häst rekommenderas 3g lidokain vid användning av Xylocain® adrenalin med innehåll av 1,5 mg adrenalin. Vid kontinuerlig lidokain i.v. infusion kan bolusstartdoser ges till 1,5 mg/kg (Meyer *et al.*, 2001; Waxman *et al.*, 2011).

Smärta

Personlighet reflekteras i en individs beteende även när den mår dåligt (Mills, 1998). Smärta är en individuell upplevelse och är svår att mäta objektivt eftersom djur inte kan beskriva sin smärtupplevelse (Taylor *et al.*, 2002; Baron *et al.*, 2010; Gaynor & Muir, 2015; Guedes, 2017). Smärtutvärdering på häst försvåras ytterligare genom sin komplexitet (Raekallio *et al.*, 1997a; Dalla Costa *et al.*, 2014). Som bytesdjur visar de ogärna smärta (Taylor *et al.*, 2002; Dalla Costa *et al.*, 2014). Tydliga uttryck minskar chansen att överleva och evolutionen har gjort att vissa raser, exempelvis shetlandsponnyer och åsnor, maskerar smärtuttryck i högre grad än andra hästraser (Taylor *et al.*, 2002; Ashley *et al.*, 2005). Förutom rasvariation, påverkas uttrycket av hästens ålder och personlighet där smärta lättare kan identifieras hos utåtriktade hästar (Ljichi *et al.*, 2014).

Beroende på smärtans lokalisation, duration och intensitet kan olika beteenden identifiera både specifik smärta som reflekterar smärtans lokalisation och ospecifik smärta berörande hela djuret (Ashley *et al.*, 2005). Beteendeförändringarna kan uttryckas av att normalbeteende, de beteenden djuret normalt vill utföra hämmas, ökar eller minskar i frekvens (Weary *et al.*, 2006) till att djuret börjar uttrycka onormala beteenden (Hansen, 1997). Förändringarna i beteendet görs för att djuret skall skydda sig och den skadade vävnaden och tar därför till nödvändig beteenderespons för att en skada ska kunna läka (Bateson, 1991; Duncley *et al.*, 2005). Beteendeobservationer är därför ett viktigt kliniskt verktyg för att bedöma smärta hos djur (Hansen, 1997) och för att kunna ge viktig och adekvat smärtlindring (Weary *et al.*, 2006). När smärtan eliminerats kan smärtbeteendet som uppstått normaliseras igen (Cook, 2003; McDonnell, 2005) och individen undgår den stress, nedsatta allmäntillstånd och försämrad läkning som smärta orsakar (Hellyer *et al.*, 2007). En långvarig smärta påverkar individens välfärd övervägande negativt (Coulthard *et al.*, 2014) där en inadekvat smärtlindring ger negativ påverkan på det fysiska, emotionella och psykosociala välbefinnandet (Weary *et al.*, 2006). Därav finns behovet att minimera smärta för djurets välfärds skull, och på så vis nå förbättrad konvalescens och optimerat behandlingsresultat (Bisgaard *et al.*, 2001; Sellon *et al.*, 2004).

Veterinärmedicinens ökade intresse för smärtutvärderingar och smärtlindrande behandlingar (Muir, 2010a) har medfört flertalet smärtstudier på djur. Fysiologiska parametrar har visat sig svagt associerade med smärta medan beteendeförändringar är lättare att utvärdera och mer smärtspecifika (Raekallio *et al.*, 1997a; 1997b; Price *et al.*, 2003; Sellon *et al.*, 2004; Graubner *et al.*, 2011; Pader *et al.*, 2011; Gleerup *et al.*, 2014; Gleerup & Lindegaard, 2016). Till häst finns idag olika utvärderingsskalor att använda för likriktning, förenkling och effektivisering av smärtutvärdering på häst (Bussièrès *et al.*, 2008; van Loon & VanDierendonck, 2015; Gleerup & Lindegaard, 2016).

Smärtbeteende

För att skilja på om beteenden som sker i box är normala eller smärtrelaterade krävs kunskap om de beteenden friska hästar uttrycker. Hästar äter 50–70 % av dygnet och då från marken där de ibland tittar upp för koll av eventuella predatorer (Sweeting *et al.*, 1985). Emellanåt skrapas framhoven i marken för att få bort snö eller få fram rötter (Feist & McCullough, 1976). Resten av tiden, 25 %, vilar de (Mayes & Duncan, 1986) med huvudet sänkt i mankhöjd, öron åt sidorna eller framåt med ett bakben vilandes, och stretchar ibland efter vila. Hästars normalbeteende i

box består därför av att äta grovfoder, dricka, äta koncentrerat, vila, sova och uppmärksamma saker i omgivningen (Raekallio *et al.*, 1997b; Price *et al.*, 2003; Pritchett *et al.*, 2003).

Vid smärta hos häst ses minskad fysisk aktivitet och depression (apati, atypisk hållning, stirrande blick, minskad ögonkontakt) (Fureix *et al.*, 2012; Price *et al.*, 2003; Pritchett *et al.*, 2003), bakåtriktade öron (Price *et al.*, 2003), minskad aptit och ättid (Raekallio *et al.*, 1997b; Price *et al.*, 2003; Pritchett *et al.*, 2003; Lindegaard *et al.*, 2010), ökad rastlöshet (Raekallio *et al.*, 1997b; Price *et al.*, 2003; Pritchett *et al.*, 2003), förändrad hållning med vilande positionering och låg huvudhållning (Price *et al.*, 2003; Pritchett *et al.*, 2003; Bussi res *et al.*, 2008; Lindegaard *et al.*, 2010; Graubner *et al.*, 2011), riktad uppmärksamhet mot smärtområdet genom att titta och bita sig där, samt andra sj lvska ebeteenden (McDonnell, 2008). Subtila smärtuttryck i ansiktet hos hästar består av sänkta till bakåtvända öron, spända ögonmuskler, läppar, haka och näsborrar samt förändrad blick där h sten stirrar i tomma intet (Dalla Costa *et al.*, 2014; Glerup *et al.*, 2015). Det sociala beteendet påverkas vid smärta genom minskat intresse för socialisering (Raekallio *et al.*, 1997b; Price *et al.*, 2003; Pritchett *et al.*, 2003), placering längre bak i boxen, vill inte komma fram (Jones *et al.*, 2007; Price *et al.*, 2003), minskat kontaktsökande till att helt undvika interaktion (Mills, 1998; Raekallio *et al.*, 1997b; Price *et al.*, 2003; Pritchett *et al.*, 2003; Jones *et al.*, 2007; Bussi res *et al.*, 2008) och isolera sig från gruppmedlemmar (Anil *et al.*, 2005). En annan viktig indikator på smärta  r aggressivitet (McDonnell, 2005) där hästar kan bli öppet aggressiva (Mills, 1998). Instinktiv respons till smärta  r att fly från den, g r det inte fly kan responsen istället mynna ut i hot eller en aggressiv attack mot sm rtek lla (Casey, 2004). En smärtpåverkad häst som börjar vara aggressiv blir svårhanterlig f r skötaren (Wolf, 2002; Casey, 2004), och kan uppfattas som mindre samarbetsvillig (Budras *et al.*, 2001). Mer specifika sjukdomstillstånd ger specifika beteenden. F r kolikh star finns flertalet sm rtprotokoll (Pritchett *et al.*, 2003; Graubner *et al.*, 2011, Sutton *et al.*, 2013; van Loon & VanDierendonck, 2015; VanDierendonck & van Loon, 2016) som utöver flertalet tidigare nämnda smärtbeteenden, även bedömer rullning, svettning, skrap med framben, spark mot magen, palpationsreaktion av smärtsamt område, depression, skakning av kropp, aktiv svansföring, stretching, repeterande huvudrörelser, flemande, gäspning, tandgnissling, munspel, lek med läppar, vokalisering och ljud av smärta.

Klinisk utvärdering

En enkel klinisk metod för smärtutvärdering  r beröring och tryck av område för att bedöma h stens reaktion. Palpation används därför i olika sm rskalor f r både sm ddjur och stordjur för kvantifiering av  mhetsgraden av ett potentiellt smärtsamt område (Holton *et al.*, 2001; Bussi res *et al.*, 2008; Graubner *et al.*, 2011).

Injektioner orsakar inflammationer vid injektionsplatserna och smärta associerad med vävnadsskada bedöms som patologisk och inflammatorisk smärta (Muir, 2010b). Vävnadsskada och inflammation startar reparationsprocesser av enzymer med aktivering av inflammationsceller och orsakar perifer sensibilisering, en ökad känslighet hos perifera smärtreceptorer. Det medför att djur som upplever smärta har ökad känsligheten n r smärtsamt stimuli rör det skadade området, vilket ger en lägre smärttröskel med överdriven sm rtrespons vid palpation (Wolf, 2002).  r området smärtsamt svarar h sten med nödvändig respons (Bateson, 1991; Dunckley *et al.*, 2005) vilket kan innebära aggression, en respons starkt förknippad med smärta (Casey, 2004; Ashley *et al.*, 2005). Palpationsresponsen utnyttjas av veterinärer vid klinisk undersökning av djur, såsom hästar, både för lokalisering samt smärtbedömning av områden (Dujardin & van Loon, 2011). Sm rtresponsen ger värdefull

information om ändring behöver ske i smärtbehandlingen för hästen, eller behöver ges tillfälligt om exempelvis sårbehandling eller bandagebyte upplevs som smärtsamt.

Metoder som objektivt jämför känsligheten hos olika vävnader efter smärtsamma stimuli och vid utvärdering av analgetisk läkemedelseffektivitet använder vanligen tryckalgometer för att utvärdera hästens smärtröskel (Love *et al.*, 2011). Metoden har exempelvis använts vid studier av hästars ryggsmärta (Haussler & Erb 2006) och epidurala behandlingar (Redua *et al.*, 2002; Lindegaard *et al.*, 2009). Ett mekaniskt stimuli ger tryck tills individen gör en tillbakadragande reflex och tryckets intensitet har då nått över hästens smärtröskel och smärttolerans (DeRossi *et al.*, 2004). Beteenderesponsens intensitet poängsätts eller kategoriseras subjektivt (Spadavecchia *et al.*, 2003). Bussières *et al.* (2008) visar i sin studie att palpation har utmärkt sensitivitet och specificitet, samt att smärtpåverkad häst visar skillnad i aptit som i sig relaterar till palpationsrespons, hästens positionering, huvudrörelser samt dess hovskrap i marken.

Smärtprotokoll

För detektion av hästars subtila smärtbeteenden krävs metoder som detekterar dem i tidigt skede (Ashley *et al.*, 2005) och avgör om individen är smärtpåverkad eller inte (Weary *et al.*, 2006). Ett protokoll ska ha en enkel utvärderingsskala av smärta med hög reliabilitet, oavsett vem eller vilka som observerar (Bussières *et al.*, 2008; Grauw och van Loon, 2016). Den ska även ta hänsyn till flera olika smärtbeteenden för att visa påverkningsgrad (Bussières *et al.*, 2008) och följa smärtutveckling. Idag finns välutarbetade protokoll för smärtutvärdering på häst, som med hjälp av observationsbaserade skalor bedömer definierade smärtbeteenden i den grad och frekvens de uttrycks (Bussières *et al.*, 2008; Wagner, 2010; Gleeurup & Lindegaard, 2016; VanDierendonck & van Loon, 2016). Bussières *et al.* (2008) utvecklade smärtprotokollet ”Composite Pain Scale”, CPS, från tidigare smärtskalor (Ashley *et al.*, 2005). CPS innehåller både fysiologiska och beteendemässiga parametrar, med gradering från 0 till 3 där palpation av det smärtsamma området bedöms från avsaknad av smärta till lindrig, måttlig och kraftig reaktion vid palpation. Studien gav att hållning och viktfördelning, skrap med hov, huvudrörelse, spark mot buk, palpation av smärtsamt området liksom beteende och aktivitet var bra indikatorer för smärta. ”The Equine pain scale” (EPS) är en smärtskala sammanställd av olika studier på häst framtagna av Gleeurup & Lindegaard (2016). Här har studiernas viktigaste parametrar satts samman för att på ett snabbt objektivt sätt kunna bedöma dem enligt tydlig beskrivning utifrån graderingarna 0–4. Smärtskalan bedömer distinkta smärtbeteenden (exempelvis flema, skrapa i marken med hoven, piska med svansen, sparka, rulla sig, stretcha), hästens aktivitet, interaktion, aptit, dess positionering i boxen, hållning, viktfördelning, huvudposition, huvudrörelser, uppmärksamhet mot det smärtsamma området, samt pain face. Subtila ansiktsuttryck ger bra smärtidentifiering och tolkning av smärta hos häst (Grauw och van Loon, 2016).

MATERIAL OCH METODER

Hästar

I studien, godkänd av djurförsöksetiska nämnden i Uppsala (C173/14), användes åtta friska varmblodiga travare, en valack och sju ston, ägda av institutionen för kliniska vetenskaper, SLU. De var i åldern 13 till 23 år gamla, vägde mellan 474-599 kg. Hästarna hölls uppstallade i sina ordinarie och individuella spånströdda boxar under sina ordinarie tider, hade automatiska vattenkoppar, fodrades med hösilage och kraftfoder enligt ordinarie foderstater samt kroppstemperatur kontrollerades dagligen. Boxarna var utformade med väggar på 3 sidor och galler på den 4:e så att visuell kontakt möjliggjordes med hästar på andra sidan stallgången. Samtliga hästar gick dagtid ute i hage, förutom fjärde försöksdagen då hästarna leddes för hand för att motioneras. Denna dag togs täta blodprover ur permanenta venkatetern, tillhörande andra delar av studien (Grossman, 2016; Lind, 2016)

Försöksupplägg

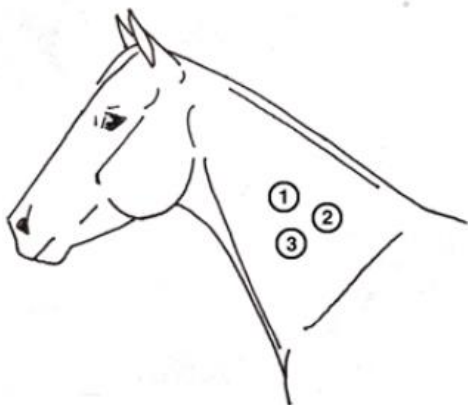
Försöket utfördes i två omgångar, med åtta veckors *washout* period emellan, i form av en randomiserad *cross-over* studie. Varje häst utgjorde sin egen kontroll med Pc-prok behandling för att kunna utvärdera eventuella skillnader i biverkningar. De hästar som behandlats med Pc-prok första omgången behandlades med Pc-lido andra omgången, och tvärt om, med dos avrundad till närmsta heltal i antal milliliter. Beteendestudier gjordes i samband med injektionstillfällen, liksom klinisk undersökning, enligt schema och protokoll för att upptäcka tecken på smärta. **Beteende-observationer** utfördes vid 4 behandlingsdagens morgoninjektion under 6 minuter före respektive efter varje injektion enligt protokoll (se bilaga 1), totalt 8 gånger per häst och behandlingsomgång av respektive Pc-lido och Pc-prok. **Klinisk undersökning/bedömning** av injektionsplatserna för smärtutvärdering gjordes vid tid 0 (före behandling) samt vid tiden 12, 24, 48, 72, 96 och 120h efter första injektion enligt standardiserat protokoll (se bilaga 2).

Pc-prok injektionerna gavs i form av Penovet® vet (Boehringer Ingelheim Vetmedica, Malmö, Sverige, 300 mg/ml, 21 mg/kg i.m. q24h i 4 dagar, totalt 4 injektioner. Hjälppämnen: dinatriumfosfatdihydrat, povidon, lecitin, karmellosnatrium, polysorbat 80, metylparahydroxi-bensoat (E 218), propylparahydroxibensoat (E 216) och vatten för injektionsvätskor). Dosen Penovet var 21 mg/kg kroppsvikt (7 ml/100 kg) en gång dagligen (q 24 h), vilket motsvarar 11,9 mg bensylpenicillin/kg. För administrering av Pc-prok användes kanyl av storlek 18 G (rosa, 1,2 mm x 40 mm, Microlance™ 3, Becton, Dickinson and Company Limited, Drogheda, Co. Louth, Irland).

Pc-lido beredningen bestod av 3 gram bensylpenicillin löst i 5 ml sterilt vatten och 5 ml lidokain med adrenalin (Bensylpenicillin® Meda, Mda, Solna, Sverige, innehåll: 3 g (5 milj. IE) bensylpenicillinnatrium; Sterilt vatten Fresenius Kabi, Fresenius Kabi, Uppsala, Sverige; Xylocain® adrenalin, AstraZeneca, Södertälje, Sverige, innehåll 1 ml: lidokainhydroklorid 10 mg, adrenalin 5 µg, hjälppämnen: natriumklorid, natriummetabisulfat, metylparahydroxybensoat (E218), saltsyra/natriumhydroxid, vatten för injektionsvätskor). Beredningen innehållande bensylpenicillinnatrium 300 mg/ml, lidokain 5 mg/ml och adrenalin 2,5 µg/ml gjordes i omedelbar anslutning till varje injektionstillfälle. Vätskorna överfördes aseptiskt till bensylpenicillinflaskorna och skakades tills Pc-pulvret lösts upp helt. Pc-lido dosen som injicerades var (300mg/ml) 7,5 mg bensylpenicillinnatrium/kg (2,5 ml/100 kg) två gånger dagligen (q 12 h), totalt 7 injektioner under 4 dagar. Dosen innehöll även 0,125 mg lidokain/kg

och 0,06 µg adrenalin/kg. Injektionskanylens storlek var 21G, 0,8x40mm (Microlance™ 3, Becton, Dickinson and Company Limited, Drogheda, Co. Louth, Irland).

Administreringen av de två läkemedlen (Pc-lido: 2 ggr/dag i 3 dagar och 1 ggr dag 4, totalt 7 injektioner då fjärde dagens kvällsinjektion ej gavs; Pc-prokain: 1 ggr/dag i 4 dagar, totalt 4 injektioner) gjordes för varje injektionstillfälle omväxlande på hästens högra respektive vänstra sidas halsmuskulatur i.m. serratus ventralis cervicis, m. splenius enligt schema. Tre olika områden på vardera sida hals var markerade genom rakning av pälsen (Fig. 1). Vid injektion kontrollerades kanylens läge noga genom aspiration innan Pc-lido eller Pc-prok injicerades samt efter att kanyl riktats om. Vid enstaka tillfälle aspirerades blod innan injektion vid administrering varpå kanyl och injektionsplats byttes.



Figur 1. Markerade områden visar tre olika injektionsplatser lateralt på halsens vänstra respektive motsvarande områden på högra sidas halsmuskulatur. Åtta hästar fick Pc-lido (q 12h) eller Pc-prok (q 24h) varannan gång på antingen vänster eller höger sida av halsen under 4 dagars behandlingstid. (Grossman, 2016, publicerat med tillstånd).

Beteendestudier

Beteendebeteendestudier utfördes av två personer som var ovetandes om vilken av behandlingarna som hästen hade administrerats. Observatörerna, en veterinär och en veterinärstudent, hade kontrollerat att deras bedömning överensstämde vid flera observationer. Till beteendebeteendestudier användes ett förtryckt protokoll framtaget innan studiestart (se bilaga 1) grundandes på ett modifierat etogram med definierade beteendeparametrar från tidigare beteendestudier på häst vid SLU (se Tabell 2). De 8 hästarna observerades en i taget i sina ordinarie boxar av samma person vid båda behandlingsomgångarna. Observationerna utfördes en gång dagligen, sex minuter före injektion samt under sex minuter omedelbart efter varje morgoninjektion av läkemedel, totalt 8 ggr, enligt protokoll. En person utförde samtliga injektioner på hästarna vid båda behandlingstillfällena och gav omedelbart efter administrering signal till observatören som stod med ryggen till, att starta observationstillfället "efter injektion". Hästarna studerades, genom stängd boxdörr med öppen lucka, ifrån stallgången där observeraren satt på en pall med beteendeprotokoll och tidtagarur. Den första hästen injicerades av läkemedel klockan 8.30. Mellan varje häst var det 8 minuter för att beteendebeteendestudier skulle hinnas med omväxlande av de två observatörerna. När observationen "efter injektion" utfördes, observerades nästa häst "före injektion" av den andra observatören.

Tabell 2. Definition av beteendeparametrar

Pågående beteende (Vad hästen gör var 20s under observationsperiodens 6 min, totalt 18 tillfällen)		
Beteende		Definition
Gå	Oroligt gående *	Går oroligt, spänt runt i box, benrörelser leder till förflyttning av kropp. Kan ha spända ögonmuskler, spända/vidgade näsborrar. Öron bakåtriktade, isär
Stå	Inne i box *	Står i box med alla hovar i marken, inget ben hålls i vila, utan benrörelse åt något håll som leder till förflyttning av kropp. Huvud hålls ej ut genom lucka i boxdörr och inget huvud är vänt mot galler med blick som aktivt tittar ut genom galler
	Tittar ut	Står i box utan benrörelse åt något håll som leder till förflyttning av kropp med uppmärksamhet av blick och öron riktade mot föremål utanför boxen genom att stå placerad i boxens främre del eller stå placerad med huvud hållandes ut genom lucka i boxdörrens galler
Position huvud och hals	Sträckt hals * (uppåt nedåt framåt)	Håller hals, huvud och nacke i förhöjd position med spända muskler i hals och nacke
	Skakar hals *	Halsen skakas om av skakning, till exempel vid avskakning av flugor
	Normalt vilande	Håller hals och huvud stilla i mankhöjd, avslappnade nackmuskler
Munrörelser *		Rörelse av läppar utan att vidröra något objekt med eventuell tungrörelse
Äta	Huvud ner i hö	Stående med ben som inte rör sig i någon riktning som leder till att foten flyttas, huvud i position nära mark jämfört med vilopositionen och minst en av följande: - Undersöka eller manipulera hö på marken med mule - Flytta hov snabbt i caudal riktning på marken vid födosök - Placering av mule i hö - Käkarna rör sig i sidled och medial riktning - Foder ses i munnen
	Huvud upp * (tuggandes)	Stående med ben som inte rör sig i någon riktning som leder till att foten flyttas med upplyft huvud och hals från mark i viloposition och minst en av följande: - Käkarna rör sig i sidled och medial riktning - Foder ses i munnen
Fascikulationer*		Kortvariga, ofrivilliga muskelkontraktioner, t.ex. ryckningar i ansikte, läppar, övrig kropp. Skakar hud som t.ex. när hästen skakar av flugor

Diskreta beteenden (beteenden som ej är pågående utan noteras varje gång de förekommer under observationsperioden)		
Beteende		Definition
Höplöck *		Plockande av hö och halm med mule utan att äta ordentligt- mer som födosöksbeteende där mule undersöker eller manipulerar material på marken
Svansvift *		Distinkt, snabb rörelse av svans ut från kropp, sidled, uppåt, nedåt så att svanstaglet rör sig snabbt
Flema *		Dra upp överläppen så att mulen rynkas (tänk hanlig reaktion på honlig könsdoft)
Skakar *	- Hals	Snabb, bestämd skakning av hals och huvud som ruskas om. Hals vrids och huvud följer rörelsen genom att röras i sidled. Vid skakning av kropp ses hela kroppen hastigt och bestämt skakas om
	- Kropp	
Trampar oroligt *		Med oro lyfts regelbundet ben aktivt och placerar hov på samma ställe igen för att direkt upprepas med motsvarande ben, snabb frekvens. Kan utföras av både framben respektive bakben
Trampar (ej oroligt)		Lyfter ben och placerar hov på samma ställe igen för att upprepas med motsvarande ben, ej oroligt i snabb frekvens. Kan utföras av både framben respektive bakben
Skrapar*		Skrapar med framhov i golvet; lyfter den en bit framför sig och drar med tån bakåt över golvet i riktning mot samma sidas bakben
Går runt i box*		Går runt i box cirka 360°
Tittar ut		Blick och öron riktas uppmärksam mot föremål utanför boxen genom att stå placerad i boxens främre del eller stå placerad med huvud hållandes ut genom öppning i boxdörr
ÖVRIGT:	Exempel:	
Orala Munrörelser *	Lek med läppar	Munrörelse där läppar rörs utan att vidröra något objekt, eller att läppar smackar ihop
	Leka med tunga	Tungrörelse med eventuell omvridning i eller utanför mun
	Läpp kli	Läppar rörs mot boxvägg eller inventarier
	Slick	Slick med tunga av boxvägg, boxgaller, inventarier eller kroppsdel
Motoriska *	Skakning huvud/nick	Skakar, nickar med huvud upp och ner eller skakar, knycker med huvudet i en abrupt rörelse
	Klia sig	Kliar en eller flera kroppsdelar mot inventarier eller annan kroppsdel
Urinerar		Intar urineringsställning och urinerar
Defektering		Har träckavgång, avföring
Dricker		Trycker fram vatten i vattenkopp och till synes dricker vatten

*Beteenden som kan vara indikationer på smärta.

Var 20:e sekund under 6 minuter då uret pep antecknades vilken grundposition hästen hade samt vilket beteende den ägnade sig åt. Dessa registrerades i protokollets ”Pågående beteenden” och delades in i hur hästen stod, gick, höll hals, åt, utförde munrörelser eller fascikulationer. Sammanlagt gavs 18 tillfällen att notera per 6 minuters omgång. För att upptäcka små skillnader i beteende och frekvens som kan vara svåra att se, protokollfördes även ”Diskreta beteenden”. Dessa noterades varje gång de förekom under observationsperiodens 6 minuter. Dessa frekvensbeteenden var höplock, svansvift, flema, skakar hals och kropp, trampar oroligt, skrapar med framben, går runt i boen, tittar ut. Övriga beteenden som utfördes noterades även om de ej fanns med i protokollet. Hästar som administrerades Pc-lido 2 gånger per dag, med 12h mellanrum, fick injektion på kvällen efter högiva givits, dessa injektioner beteende-registrerades ej.

Vid samma tidpunkt varje eftermiddag gick hästarna in i sin ordinarie box efter 7h hagvistelse, åt eftermiddags och kvälls hö samt stod i sin ordinarie box över natten. Varje morgon klockan 06.30 kontrollmättes hästarnas temperatur och gavs hö enligt ordinarie morgonrutiner. De hade då inte fått hö sedan kvällen innan. Vid behov fylldes hö på innan observationsstart ”före injektion” för att räcka till efter att observationerna var slut. Det var ingen aktivitet i stallet under försökets morgon- och kvällsmedicineringar. Klockan 9.00 gick hästarna ut i sina ordinarie hagar, förutom den 4:e dagen då de motionerades för hand och fick sitt lunch hö i boxen istället.

Klinisk utvärdering

Den kliniska undersökningen och bedömningen av injektionsplatserna utfördes en gång dagligen, 12h efter första injektionen därefter 24h efter den senaste injektionen. Det vill säga vid tid 0 (före behandling), 12, 24, 48, 72, 96 & 120. En veterinär som var ovetandes om vilket läkemedel hästen givits, undersökte samtliga hästar kliniskt utefter ett standardiserat protokoll (bilaga 2) vid båda behandlingstillfällena. Halsens injektionsplatser (se figur 1) bedömdes genom visuell inspektion och palpation samt mättes utifrån svullnad och smärta enligt en fyrgradig skala (0–3) enligt bedömningsskala (se Tabell 3). Svullnadens yta mättes i millimeter och uppskattades i höjd. Ur dessa mätvärden räknades svullnadens volym fram i kubikcentimeter (cm³) enligt formel för vidare statistisk beräkning av total volym per sida hals samt per häst med båda sidors totala volymvärde.

Tabell 3. *Klinisk bedömningsskala*

Klinisk bedömning	Kriterier	Gradering
Palpationsömhets vid konstant tryck	Ingen reaktion	0
	Lindrig reaktion	1
Lateral stelhet vid böjning av hals åt höger och vänster	Måttlig reaktion	2
	Kraftig reaktion	3
Ventral flexion av hals genom höjning och sänkning av huvud/hals		
Volym (cm ³) av svullnad (Svullnadens utbredning i halsområdet multiplicerat med dess höjd)	Ingen svullnad	0
	Lindrig svullnad	<10
	Måttlig svullnad	10<100
	Kraftig svullnad	>100

Statistisk analys

Beteendestudier

Resultaten av beteendestudierna analyserades i Microsoft Office Excel 2010. Medelvärde och standardavvikelse (SD) beräknades för de pågående respektive diskreta beteenden som observerades. *Student's T-test* användes för analys av summan av antalet gånger ett visst beteende (pågående beteende) observerades var 20:e sekund av totalt 18 möjliga tillfällena per observationsperiod. Samt användes för analys av summan av antalet gånger under varje observationsperiods 6 minuter ett beteende observerades (diskret (frekvens)). Analysmetoden användes för att se om det fanns någon skillnad i beteende mellan behandlingarna, mellan observationer före och efter injektion, samt individuella skillnader. Signifikansnivån bestämdes till 5 % ($p < 0,05$). Alla observerade beteenden testades. De beteenden som inte observerades eller de som endast observerades en eller ett fåtal gånger analyserades inte. *Oparat T-test* användes vid jämförande analyser mellan de två olika behandlingarna Pc-lido och Pc-prok. *Parat T-test* användes vid jämförande analyser inom en och samma behandling, exempelvis vid jämförande av beteenden som uppvisats före respektive efter injektion av Pc-lido.

Klinisk utvärdering

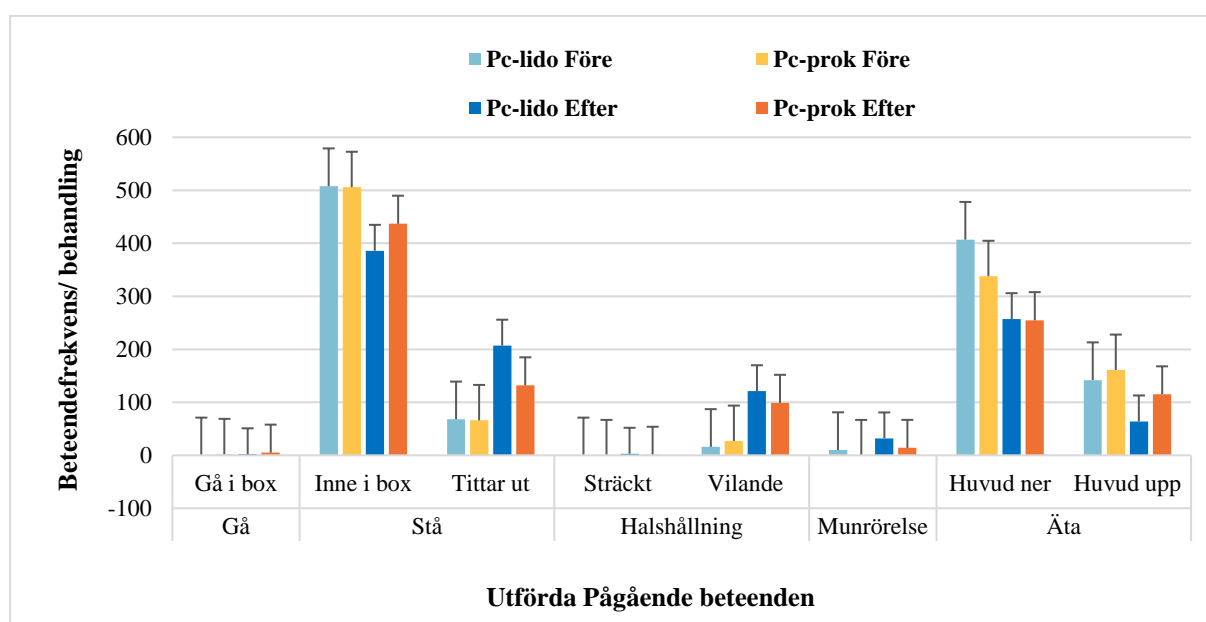
De kliniska parametrarna hos hästarna beräknades med hjälp av Microsoft Office Excel 2010. Medelvärde och standardavvikelse (SD) beräknades för svullnad, smärta samt stelhet. För att se om det fanns signifikanta skillnader mellan behandlingarna användes den statistiska analysen *Student's T-test*. *Parat T-test* användes vid jämförande inom varje behandling där resultat jämfördes före och efter injektion för vardera kliniska parameter. Vid jämförande av kliniska parametrar mellan de två olika behandlingarna användes *oparat T-test*. Signifikansnivån bestämdes till 5 % ($p < 0,05$).

RESULTAT

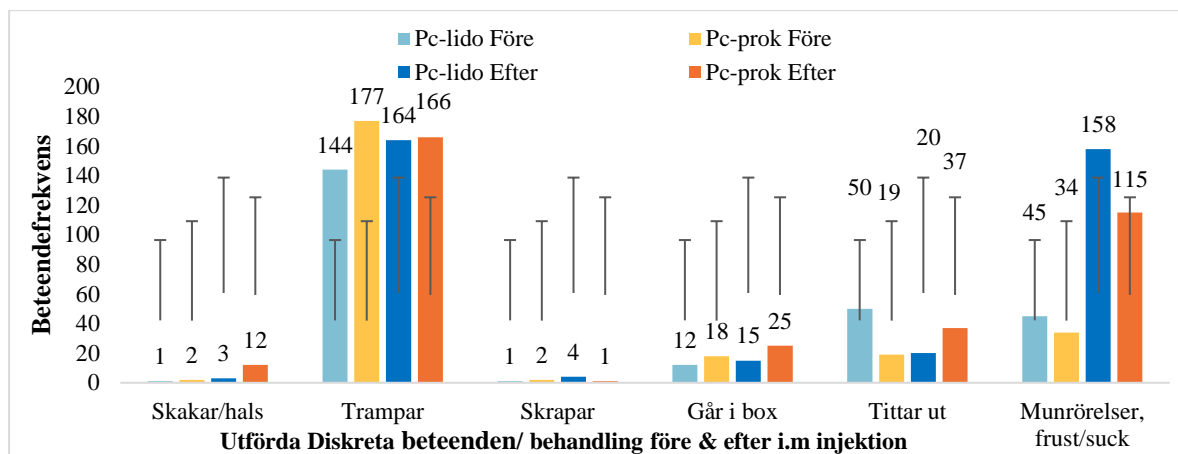
I studien fick ingen häst någon kraftig biverkning. Ingen häst gick eller uppförde sig oroligt i försöket och ingen häst behövde tas ur försöket. Ingen häst hade kraftiga svullnader, ömhet eller stelhet. Ingen häst stod med sträckt hals, skrapade under försöksomgångarna och ingen var svår att injicera på grund av missnöje eller obehag. Penicillinchock drabbade inte någon av hästarna.

Beteendestudier

Ingen skillnad kunde påvisas i beteenden mellan Pc-lido och Pc-prok behandlingarna hos de 8 hästarna i studien, se figur 2 & 3. Det finns vissa beteenden som separat skiljer sig när det gäller före och efter injektion hos de 8 hästarna, där framförallt en ökning ses av vilande halshållning och munrörelser efter injektion vid båda behandlingarna (tabell 4). På individnivå kan ingen skillnad påvisas mellan separata beteenden före och efter injektion inom respektive behandling.



Figur 2. Medelvärde och standardavvikelse av Pågående beteenden vid Pc-lido och Pc-prok behandling i.m., före och efter injektion hos 8 hästar. Vid jämförande av beteenden (stå i box, titta ut, halshållning, munrörelser och äta med huvudet antingen upp eller ner i höet) mellan Pc-lido och Pc-prok behandlingarna kunde inte någon skillnad påvisas med hjälp av operat Student T-test. Varken vid jämförelse av samtliga beteenden mellan behandlingarna (före & efter injektion) ($p=0,373$), vid jämförelse av beteenden före injektion mellan Pc-lido och Pc-prok respektive efter injektion ($p=0,352$ respektive $p=0,373$), eller vid vardera beteende var för sig mellan behandlingarna. De stod i boxen och åt eller vilade utan skillnad i beteenden mellan Pc-lido och Pc-prok behandlingarna.



Figur 3. Medelvärde och standardavvikelse av Diskreta Frekvens beteenden före & efter i.m. injektion vid Pc-lido och Pc-prok behandling av 8 stycken hästar. När alla frekvensbeteenden (före samt efter injektion) vid Pc-lido behandlingen jämförs med de vid Pc-prok ses ingen skillnad mellan dem ($p=0,465$) med hjälp av oparat Student T-test. Inte heller är det någon skillnad mellan behandlingarna när de separata signifikanta frekvensbeteendena (skakar, övriga beteenden med frust och munrörelser) jämförs före injektion mellan Pc-lido och Pc-prok, respektive vid jämförelse av beteenden efter injektion ($p=0,139$ respektive $p=0,252$).

Före och efter injektion

Vissa separata beteenden inom respektive behandling, Pc-lido respektive Pc-prok, skiljer sig vid jämförelse före och efter injektion, där vissa beteenden ökar efter injektion, se signifikansvärden i Tabell 4 samt Figur 2 & 3. Vid båda behandlingarna äter hästarna med huvudet mer varierat upp och ner i höet innan injektion för att efter injektion oftare stå med vilande halshållning och utföra mer munrörelser.

Innan Pc-lido injektion står hästarna mer inne i sin box ($p<0,004$). Efter att de injicerats frustar, suckar och utför de mer munrörelser (tugg-, tung- och läpprörelser) i högre frekvens än innan injektion ($p=0,021$ och $p=0,00007$).

De 8 hästarna skakar sig, skakar hals och utför munrörelser i högre frekvens efter Pc-prok injektion än innan injektion ($p=0,02$ samt $p=0,002$). Hästarna frustar och suckar såväl innan som efter injektion av Pc-prok, utan någon skillnad ($p=0,28$).

När beteendena står i box, tittar ut, vilande halshållning, äter med huvudet antingen upp eller ner i höet tillsammans jämförs före och efter injektion inom Pc-lido respektive Pc-prok behandlingen, kan inte någon skillnad påvisas vid analys med parat T-test ($p=0,19$ respektive $p=0,22$). Skillnad före och efter injektion ses när munrörelser, frust, suck och skakning av kropp och hals tillsammans analyseras inom respektive behandling av Pc-lido och Pc-prok ($p=0,012$ respektive $p=0,0001$).

Tabell 4. Injektionsrelaterade beteendesskillnader före och efter injektion för respektive behandling med hjälp av parat T-test signifikansnivå ($p<0,05$)

Behandling	Injektions relaterade beteendesskillnaders signifikansvärden ($p<0,05$)							
	Stå i box	Titta Ut	Vilande Halshållning	Äta med huvud Upp	Äta med huvud Ned	Munrörelser	Frust Suck	Skakning
Pc-lido	0,004	0,001	0,003	0,006	0,0001	0,00007	0,021	0,16
Pc- prok	0,06	0,07	0,011	0,012	0,017	0,28	0,002	0,02

Klinisk utvärdering

Vid den kliniska undersökningen kunde alla hästar utföra ventral flexion av huvud och hals, alla graderades 0, varpå den kliniska parametern togs bort ur vidare beräkningar.

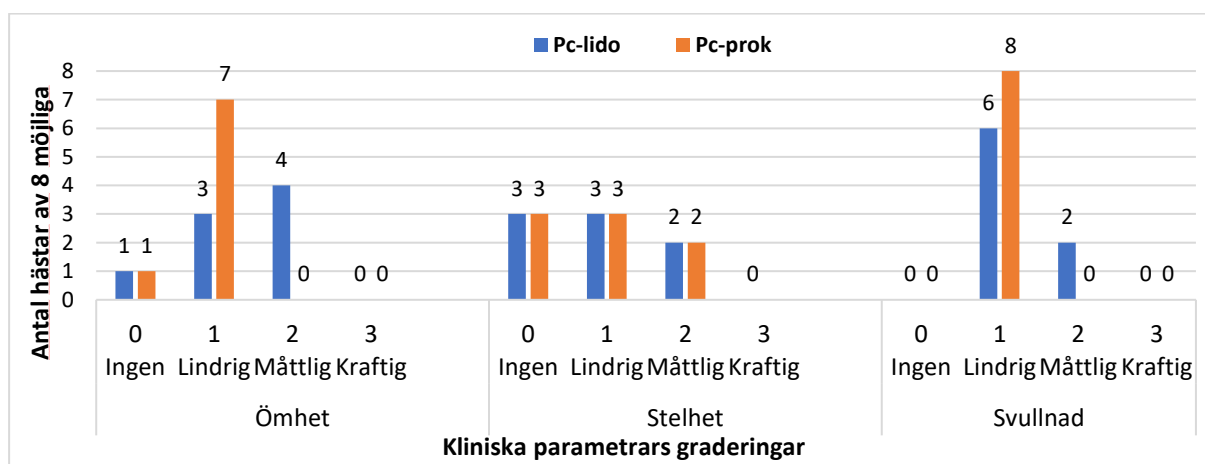
Mellan behandlingarna (Pc-lido & Pc-prok)

Det påvisades skillnad i både ömhet och svullnad mellan de två behandlingarna (figur 4 & 5). Hästarna var mer ömma ($p = 0,005$) och mer svullna ($p = 0,029$) vid injektionsområdena efter Pc-lido injektioner som gavs 2 ggr/dag i 3 dagar och 1 ggr dag 4, totalt 7 injektioner, än efter Pc-prokain behandling som gavs 1 ggr/dag i 4 dagar, totalt 4 injektioner. Det påvisades ingen skillnad ($p=0,22$) mellan de båda behandlingarna i stelhet vid lateral böjning av hals till höger respektive vänster (figur 4 & 6), där stelheten kom senare i behandlingsperioden för Pc-lido än för Pc-prok. Majoriteten av de kliniska biverkningarna är lindriga både vid Pc-lido och Pc-prok behandling, se figur 4, 5, 6).

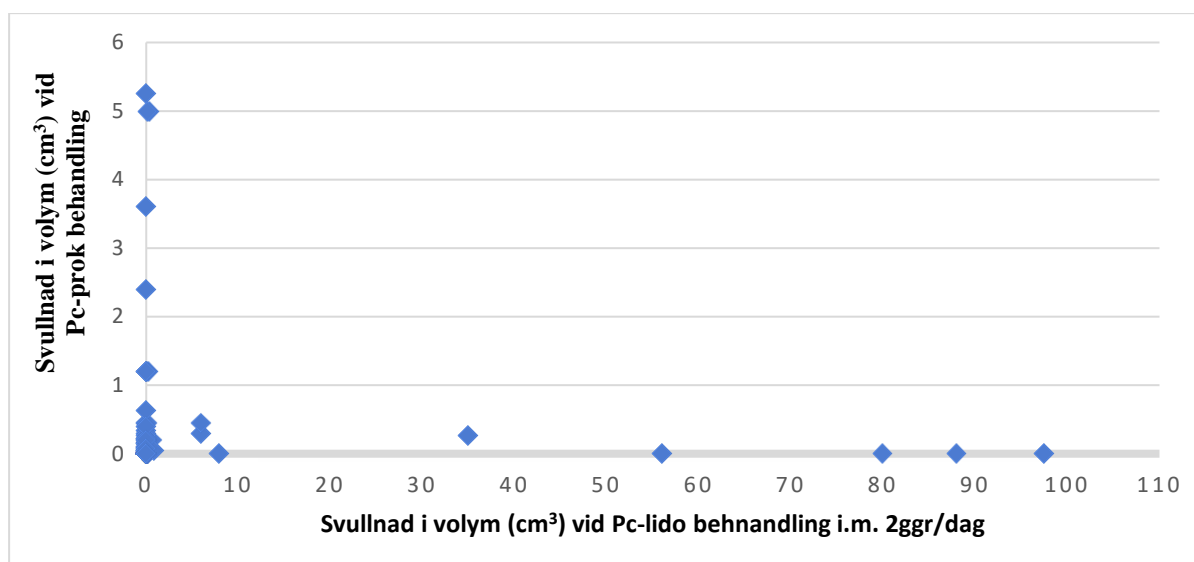
Inom behandlingarna (Pc-lido & Pc-prok)

Majoriteten av svullnaderna efter Pc-lido injektion hos hästarna var lindriga (figur 4,5,6). Två av åtta hästar utmärkte reaktionsmässigt. I figur 5 ses deras registrerade måttliga svullnader vid Pc-lido behandlingen och sågs vid 48–96 timmar respektive vid 72 och 120 timmar efter första injektion. Den förstnämnda hästen var även måttligt stel i halsen vid lateral böjning vid 72-96 h, lindrigt stel vid 120 h och måttligt öm vid 72 timmar efter första injektion. Den andra hästen var måttligt öm vid 96 timmar mellan dagarna av sin måttliga svullnad.

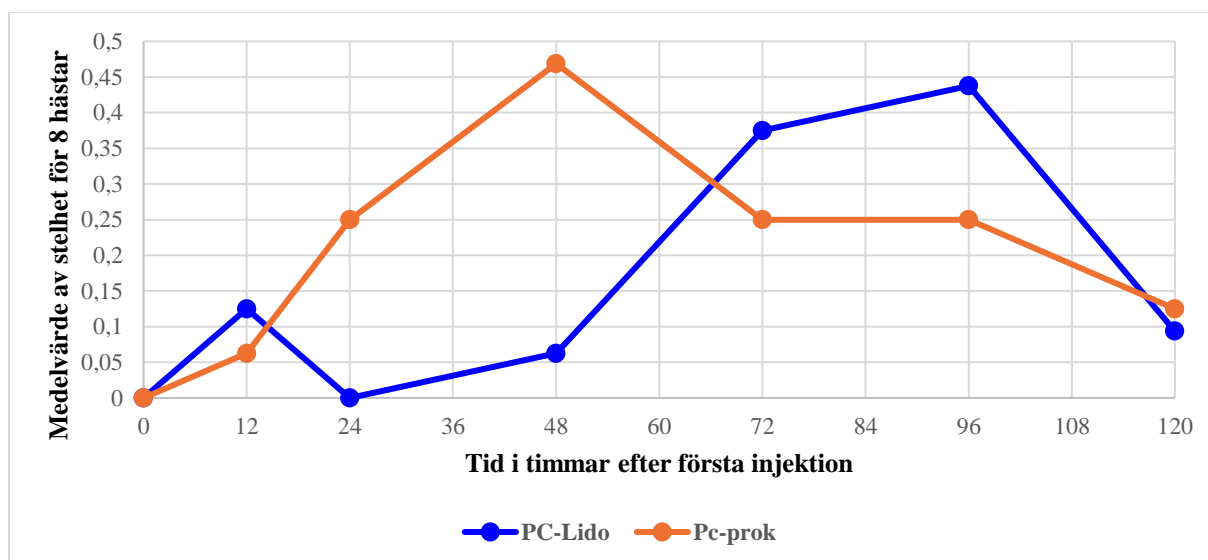
Av de hästar som injicerades med Pc-prok 1 ggr/dag blev ingen häst måttligt eller kraftigt öm eller svullen i sin hals efter injektionerna, 2 av 8 hästar blev dock måttligt stela (figur 4,5,6). Majoriteten av svullnader, ömhet och stelhet efter Pc-prok injektion hos hästarna var lindriga.



Figur 4. Klinisk bedömning med antal hästar per gradering (Ingen, lindrigt, måttligt och kraftigt) och parameter (Ömhet, Stelhet och Svullnad) 24 timmar efter senaste injektion vid i.m. behandlingar av Pc-lido respektive Pc-prok. Ingen häst blev kraftigt öm, stel eller svullen i halsen vid behandlingarna. Majoriteten av svullnaderna var lindriga för båda behandlingarna. Det blev samma utfall av antalet stela hästar vid böjning av hals åt sidorna oavsett behandling, utan skillnad mellan behandlingarna ($p=0,22$). Den dag i behandlingen de 2 hästarna var måttligt stela i ena sidan av halsen var de även lindrigt stela vid böjning åt andra hållet.. En häst vid respektive behandling var ej öm vid palpation av injektionsområden, där 7 av 8 hästar blev lindrigt ömma av Pc-prok medan Pc-lido gav en jämnare spridning av antalet hästar som fick lindrig-måttlig ömhet. Av de 4 hästar med måttlig ömhet vid injektionsplatserna av Pc-lido var 2 av dem måttligt ömma en dag under behandlingstiden på en sida av halsen (höger sida), 2 hästar var ömma på båda sidor av halsen.



Figur 5. Registrerade svullnader i volym (cm³) per sida hals och behandlingsdag av Pc-lido 2ggr/dag respektive Pc-prok 1ggr/dag intramuskulärt. Den sista injektionen av Pc-prok respektive Pc-lido gavs strax efter sista kliniska undersökningen som skedde 72h timmar efter första injektionen. Av totalt 32 registreringar efter injektion per behandling utgörs majoriteten av antalet registreringar för båda behandlingarna av volymer 0-10cm³/sida hals efter att sidans samtliga 3 injektionsområden summerats. Ingen av behandlingarnas hästar fick kraftiga svullnader, dvs ingen fick volymer över 100 cm³ när injektionsområdena summerats. Under Pc-prok behandlingen fick ingen häst större svullnader per sida hals än 6 cm³ (lindrig svullnad <10 cm³). Vid PC-lido behandlingen ses 5 registreringar från 2 utmärkande hästar med måttliga svullnader 10<100 cm³, 3 registreringar med lindrig svullnad och resten, vid 24 registreringar sågs ingen svullnad vid Pc-lido behandlingen.



Figur 6. Medelvärde över tid av lateral stelhet vid böjning till höger och vänster av halsen för 8 hästar vid i.m behandling av Pc-lido 2ggr/dag respektive Pc-prok 1ggr/dag. Ingen skillnad i stelhet påvisades mellan behandlingarna och för ingen av behandlingarna översteg medelvärdet 0,5 under behandlingstiden, vilket motsvarar värden upp till lindrig stelhet, gradering 1 (skala från 0–3).

DISKUSSION

Det är inte någon skillnad i beteenden mellan Pc-lido och Pc-prok behandlingarna, varken före eller efter injektion. De kliniska biverkningar av ömhet, svullnad och stelhet som ses hos hästarna är för båda behandlingarna lindriga och när det gäller stelhet ses ingen skillnad mellan Pc-lido och Pc-prok. Studien visar dock skillnad i vissa beteenden före och efter injektion som tecken på att injektion gör ont, oavsett behandling.

Vid jämförelse av beteenden och kliniska biverkningar ses skillnader mellan den här studiens i.m. injektioner av Pc-lido och de av rent Pc-Na, bensylpenicillinnatrium (Geopenil vet.) utan lokalbedövningsmedel i studien av Olsén *et al.* (2013) med smärtstudiedelen av Bremer (2010). Tillskillnad från Pc-prok injektion i halsmuskeln orsakade Pc-Na i.m. både kraftiga smärtbeteenden och kraftiga kliniska biverkningar av smärta och svullnad. Medan Pc-lido i den här studien gav lindrig smärta och svullnad kliniskt och ingen skillnad i beteende mellan behandlingarna av Pc-lido och Pc-prok. Det går således att dra slutsatsen att tillsatsen av lidokain med adrenalin har effekt genom att kraftigt sänka smärtreaktionerna jämfört med dem vid Pc-Na injektion i.m. Tillsatsens effekt ger även Pc-lido likvärdiga lindriga smärtreaktioner kliniskt som vid Pc-prok behandling i.m. Viktigt att nämna är att ingen av de 8 hästarna i studien stod med sträckt hals som ett tecken på större obehag och smärta. Ingen häst skrek, sparkade, skrapade med framben eller betedde sig svårhanterligt. Dessa kraftiga smärt- och injektionsrelaterade beteenden sågs i Pc-Na-studien av Olsén *et al.* (2013) i försök att komma runt problematiken med prokaintoxicitet och samtidigt behålla fördelarna med i.m. injektion på häst. Även om en dos av 15 mg/kg, q 12 h gav tillfredställande plasmanivåer för att behandla hästarnas patogener som inte kräver en högre plasmakoncentration av penicillin, sågs de mycket negativa biverkningarna. Smärtupplevelsen stöds av andra studier som visat att intramuskulär injektion av enbart Pc-Na orsakar mer smärta än Pc-prok, både vid injektion samt ger kvarstående smärta 24 h efter injektion (Harari *et al.*, 1988, Bycroft *et al.*, 2000). Att smärtan kvarstår och att Pc-Na är mer vävnadsirriterande än Pc-prok (Bremer, 2010) gör att Pc-Na sannolikt orsakar smärta även hos nöt och gris som tillåts i.m. Pc-Na administrering. Något som ur djurvälståndssynpunkt ej rekommenderas till häst (Olsén *et al.*, 2013; Bremer, 2010).

För att skilja på om beteenden i box är normala eller smärtrelaterade om de ändras, utvärderades hästarna hur de väljer att stå, gå, äta, vila, undersöka miljön och titta ut. Hästarnas normalbeteende i box består av att äta, dricka, vila, sova, äta grovfoder och uppmärksamma saker i omgivningen (Raekallio *et al.*, 1997b; Price *et al.*, 2003; Pritchett *et al.*, 2003), vilket också försökshästarna gjorde och skiljde sig inte mellan behandlingarna. De stod i boxens mitt eller främre del för att följa händelser i omgivningen, interagerade med människor eller grannhästar som hästar normalt gör vid boxvistelse (Price *et al.*, 2003; Pritchett *et al.*, 2003). Vid smärta förändras dessa genom positionering längre bak i boxen, minskad aktivitet, aptit och kontaktsök, de är tydligt kopplade till smärta hos häst (Raekallio *et al.*, 1997b; Price *et al.*, 2003; Pritchett *et al.*, 2003; Ashley *et al.*, 2005; Jones *et al.*, 2007; Lindegaard *et al.*, 2010). Hästarna åt både före och efter injektion av Pc-lido och Pc-prok i den här studien tillskillnad från hästarna som inte åt efter Pc-Na injektion då den gav upphov till kraftig smärta (Bremer, 2010). I den studien gick hästarna mer, sträckte på halsen mer, vilade halsen mindre, de sparkade, stampade, skrapade med frambenen, var mer stela och skakade halsen mer (15 gånger under 4 minuter) efter Pc-Na injektion än efter Pc-prok injektion. Dessa smärtbeteendeskilnader mellan Pc-Na och Pc-Prok injektioner (Bremer, 2010) sågs inte mellan Pc-lido och Pc-prok behandlingarna i den här studien.

Studien visar dock skillnad i vissa beteenden före och efter injektion inom respektive behandling vilket indikerar att injektion, oavsett behandling, ger beteendeförändringar som tecken på att injektion gör ont, se signifikansvärden i tabell 4. Innan injektion av både Pc-lido och Pc-prok åt hästarna med huvudet mer varierat upp och ner i höet för att efter injektion oftare stå med vilande halshållning och utföra mer munrörelser. Efter Pc-lido injektion frustar och stönar de även mer och efter Pc-prok injektion skakar de också mer på kropp och hals. Att ökningen av beteendena skedde i direkt anslutning till injektionerna oavsett behandling beror sannolikt på själva injektionen som i sig gett en störning, ett obehag vars utlopp resulterade i beteenden av detta slag. Ökningen av munrörelser (slick, slick runt mun, greja med tunga och läppar), frustningar, stön samt skakningar av kropp och hals, kan ses som olika former av ökad aktivitet; en förändring i normalbeteendet som Molony och Kent (1997) menar är tecken på smärta hos djur. Beteendena kan också tolkas som rastlöshet och upphetsning; vilket kan ses vid akut smärta hos hästar (Price *et al.*, 2003; Pritchett *et al.*, 2003; Ashley *et al.*, 2005). Smärta och ömhet kan uppstå på injektionsstället omedelbart efter injektion hos människor (Björkman & Karlsson, 2001). Studiens ökning av de injektionsrelaterade beteendena kan därför förklaras med att få en injektion, oavsett orsak, gör ont även hos hästar. Genom att dessa skillnader kan påvisas visar att studiens mätmetod är bra samt är känslig som upptäcker skillnaderna inom olika beteenden. Små skillnader i beteende och frekvens som kanske är svåra att se utan protokoll, då hästarna gör liknande saker från dag till dag att det vid första anblick av en individ inte tycks vara någon skillnad.

I en studie som denna när både en ny form av ett läkemedel samt en ny administreringsform skall utvärderas behövs ett pålitligt sätt att både kontrollera och mäta smärta på hos hästarna. Att skillnad ses i beteenden som ökar efter injektion av båda behandlingarna pekar på att studien har ett bra beteendeprotokoll som kan visa på denna skillnad. Samt har en smärtutvärdering som tar hänsyn till olika beteendeparametrar och tillåter att individer reagerar och uppvisar smärta på olika sätt (Ashley *et al.*, 2005). Studieresultatet visar det flertalet forskare kommit fram till att beteendestudier, trots subjektiviteten, är en mycket smärtspecifik och användbar objektiv metod att mäta smärta på (Raekallio *et al.*, 1997a; 1997b; Anil *et al.*, 2002 Price *et al.*, 2003; Sellon *et al.*, 2004; Graubner *et al.*, 2011; Pader *et al.*, 2011; Glerup *et al.*, 2014; Glerup & Lindegaard, 2016, samt att palpation har utmärkt sensitivitet och specificitet (Bussièrès *et al.* (2008). Studien har utformats likt dagens utvärderingsskalor till häst för att få en mer likriktad, förenklad och effektiviserad smärtutvärdering (Bussièrès *et al.*, 2008; van Loon & VanDierendonck, 2015; Glerup & Lindegaard, 2016). Beteendeprotokollet som ligger till grund för den här studien utformades för get och hund av etolog vid SLU och har använts i studier vid SLU sedan dess med modifiering under åren inför observerade djurslag. Exempelvis utvärderade Bornhede (2012) beteendeprotokoll och tog fram ett protokoll med etogram för hästars beteende vid smärta. Inför detta mångåriga forskningsprojekt, som denna studie är en avslutande del av, gjordes en pilotstudie (Lindberg, 2009) inför studien av Pc-Na i.m. injektioner till häst som alternativ till Pc-prok av Olsen *et al.*, (2013), med veterinärexamensarbete av Bremer (2010) innehållandes dess smärtutvärdering. Här sågs beteenden där vissa inte fanns med i beteendeprotokollet men som lades till inför den här jämförande smärtstudien av Pc-lido och Pc-prok. Dock kunde flertalet av beteenden inte observeras hos hästarna i den här studien då i.m. injektioner av Pc-lido inte föreföll lika smärtsamma som vid i.m. injektion av Pc-Na utan tillsatts (Bremer, 2010). Detta medför att protokollen har utrymme för att lägga till beteenden som observeras och som inte finns med i protokollet, men som skrivs dit vid observation. Notering av varje beteende hos varje häst som sker resulterar även i att inget beteende missas, samt att frekvensen av ett beteende avslöjar om det börjar ske ovanligt

mycket. Att stå med sträckt hals efter injektion är ett exempel på beteende som sågs av Bremer (2010) och modifierade beteendeprotokollet till den här studien. Boxyperna var inte av samma typ i studien av Bremer (2010) och därför hade det beteendeprotokollet inte med valet att stå och ”titta ut” eller ”stå inne”. Av studiens 8 hästar är nästintill samtliga desamma som deltog i den tidigare Pc-Na-studien av Bremer (2010). Hästarna i studien deltar till vardags vid studier och forskning vid Sveriges lantbruksuniversitet, SLU, och var därför vana vid behandlingar och rörelse av olika människor i stallet. De var också acklimatiserade i studiemiljön då de befann sig i sin ordinarie box med ordinarie rutiner och fodringar. Vilket var viktigt ur studiesynpunkt då okänd klinisk miljö kan störa beteendetrycken (Ashley *et al.*, 2005) och få hästar att maskera smärtuttryck eftersom okända personer som veterinärer och djurhälsopersonal ses som potentiella predatorer (Caine 1992). Samtidigt döljer inte smärtinducerade hästar sitt ansiktsuttryck av en för hästen känd observatör utan kan ge ett ökat kontaktbehov till den kända observatören och då kunna ge tecken på akut till mild smärta i ett tidigt skede (Gleerup *et al.*, 2015). Personerna som deltagit i försöket anses vara kända för hästarna och inte ha påverkat hästarna nämnvärt så att studiens resultat blivit påverkat. Hästarna misstänks inte ha maskerat smärtuttryck för de deltagande tre veterinärstudenter i senare del av utbildningen samt forskningsveterinär och farmakolog som deltagit i tidigare studier vid exempelvis Pc-Na studien av Olsén *et al.* (2013).

Ansiktsuttryck vid smärta har god användbarhet vid smärtstudier men bedömningen försvåras om hästen fotas framifrån eller har mörk hårrem (Dalla Costa *et al.*, 2014) Under beteendeobservationerna filmades de mörkbruna varmbloeden för att vara del i senare studie. Det här veterinärmedicinska examensarbetet hade blivit för stor om den även innehållit separat protokoll för pain face, utöver det redigeringsarbete materialet behövde genomgå för fortsatt blindad beteendeanalys. Subtila ansiktsuttryck valdes istället att inkluderas och protokollföras under ”övriga noteringar”, de var ej av analysbar mängd. Vid den kliniska bedömningen varje dag gavs även tillfälle att upptäcka förändring i hästarnas intresse för interaktion och godis.

I den kliniska studien påvisades skillnad i både ömhet och svullnad mellan Pc-lido och Pc-prok behandlingarna, men inte i stelhet av hals, Dessa preparat gav båda kliniskt liknande biverkningar. Vilka anses vara lindriga tillskillnad från Pc-Na som ger kraftigare smärtreaktion vid palpation (Bremer, 2010). Ingen häst visade svårigheter att utföra ventral flexion av hals när huvud höjdes och sänktes, så att halsen sträcktes i försök att nå godiset som erbjöds på olika höjder. Däremot sågs lateral stelhet hos hästarna när halsen böjdes till höger respektive vänster med hjälp av godis som hölls vid bogen. Dock ses ingen skillnad i stelhet mellan behandlingarna av Pc-prok och Pc-lido. Det blev samma utfall av antalet stela hästar oavsett behandling, 3 hästar var aldrig stela, 3 var lindrigt stela och 2 måttligt stela. Intressant är att medelvärden för stelhet, se figur 6, visar att stelheten uppkommer senare i behandlingsperioden för Pc-lido än för Pc-prok. Högsta medelvärdet 0,5 motsvarande värden upp till lindrig stelhet, ses för Pc-prok vid 48h efter första i.m. injektion och först vid 96h efter Pc-lido injektion.

Att de båda behandlingarna ger likvärdiga biverkningar som anses vara av den lindriga typen är värt att ta i beaktning då Pc-lido injicerades två gånger per dag jämfört med Pc-prok med behandling endast en gång om dagen. Det är heller inte förvånande att det finns individuella skillnader i biverkningsgrad efter injektion, oavsett läkemedel, och de måttliga biverkningarna som drabbade vissa hästar minskade eller försvann till nästa injektionstillfälle. Därav visar studien att palpation av injektionsområden är en bra metod för att utvärdera smärta och visar liksom Bussières *et al.* (2008) att palpation har utmärkt sensitivitet och specificitet. Således

utfördes den kliniska bedömningen av en och samma person, en legitimerad veterinär med kunskap om hästars fysiologi och beteende. Ur veterinärmedicinsk vinkel är det intressant att mest reaktioner bland hästarna sågs på halsens högra sida, den sida som mottog behandlingens första injektion och således flest injektioner av Pc-lido, 4 stycken av behandlingens totala 7 injektioner. Att injektionsområdet blir mer ömt och svullet ju fler gånger det injiceras är inte så konstigt, men det kan vara mer värt att behandlas två gånger om dagen med Pc-lido än med Pc-prok en gång om dagen, om hästen i mindre utsträckning riskerar att drabbas av dramatiska biverkningar, såsom prokaintoxicitet.

En anledning till att stelheten ses senare under Pc-lido behandlingen jämfört med Pc-prok kan bero på flera orsaker. En kan vara den lokalbedövande durationen då den varar längre för lidokain än för prokain. Enligt Fass vet. (2016) är prokainets duration 30–60 minuter medan lidokainets är 1–2 timmar hos människa. Lidokainets upplevda smärtreduceringen varar dessutom längre, 2–4 timmar efter i.m. injektion (Christoph *et al.*, 1988) vilket skulle förklara att hästarna visar stelhet senare än vid prokainbehandling. En annan bidragande orsak kan vara att adrenalinetts effekt av vasokonstriktion kan påverka att vävnaden inte genomblöder lika effektivt efter nålsticket som vid Pc-prok behandling. Där prokainet även verkar som en depå och inte påverkar blodgenomströmningen eftersom prokainet långsamt dissocieras i muskeln till blodbanan. Att Pc-prok ger stelhet tidigare än Pc-lido kan också bero på att det injiceras en större mängd av Pc-prok jämfört med Pc-lido. En mängd som sannolikt kan ge obehag och göra behandlad häst mindre villig att röra halsen efter injektion. Vid Pc-lido behandling till en 500 kg häst injiceras 12 ml lösning/tillfälle dvs. 2ggr/dag, totalt 24 ml fördelat på två injektioner per dag under 4 dagar, en summa av 7 injektioner och 168 ml. Samma häst ges vid Pc-prok behandling en större mängd per dag men endast en gång om dagen, 35 ml lösning/tillfälle och dag, totalt 4 injektioner, vilket ger en totalsumma på 140 ml per 4 dagars behandling. Detta ger också att vid Pc-lido behandling injiceras båda sidorna av halsen varje dag under 3 dagar med en avslutande 7:e gång på samma sida som injektionerna startade. Med andra ord, den sida av halsen hästen får sin första injektion på vid behandlingsstart, utsätts också för fler injektioner. 4 injektioner på ena sidan av halsen mot andra sidan där 3 injektioner sker under behandlingsomgången. Pc-prok behandlingen ger 2 injektioner per sida hals. Dessutom får den senaste injicerade sida av halsen vara ifred från injektioner under nästkommande dygn, när ”injektion av varannan sida”- principen tillämpas som i denna studie.

De rapporter som finns (se tabell 1) indikerar att penicillinchock är ett stort och allvarligt problem och att prevalensen för Pc-chock sannolikt är större än vad som rapporteras (Olsén *et al.*, 2007). Under åren 1991–1995 och 2004–2016 drabbades över 100 hästar av Pc-chock på grund av Pc-prok, nästan 20 av dem dog. Under samma 20 år drabbades 4 hästar av Pc-chock på grund av Pc-Na, 2 av dem föll plötsligt ihop och dog under i.v administrering, sannolikt av anafylaktisk chock efter tidigare exponering. Under åren 2001–2015 har även ett 20-tal nötkreatur rapporterats, varvid 12 av dem dött av Pc-chocken. Vilket talar för att även nöt drabbas av Pc-chock, likväl av underrapportering. Gris omnämns inte i biverkningsrapporterna. Det vore angeläget både för häst liksom nöt, med ett mindre riskfyllt behandlingsalternativ till Pc-prok som utesluter risken för prokaintoxicitet. Detta med tanke på djurskyddet och dessutom när även nöt och gris får behandlas med Pc-Na utan tillsats av lokalbedövning i.m. För hästar som drabbats av Pc-chock bör behandling med Pc-Na vara ett säkrare alternativ för dem enligt Olsén *et al.* (2007) och således bör även Pc-lido vara. Risken för anafylaktisk reaktion mot penicillin skulle inte kunna undvikas vid Pc-lido behandling. Allergireaktionerna mot penicillin anses dock vara både sällsynt inom veterinärmedicin (Davis, 1984) och mindre vanligt än

prokaintoxicitet (Tjälve, 2007). Enligt Fass vet. (2016) är risken att drabbas av en anafylaktisk reaktion <0,01 % vid Pc-prok behandling. Om allergi uppstår kan reaktionen både bli densamma eller värre om hästen utsätts för allergenen igen vid ett senare tillfälle (Davis, 1987). Av den anledningen ska de hästar som drabbats av allergi mot bensylpenicillin eller anafylaktisk reaktion (exempelvis urtikaria eller dyspné), inte behandlas med Pc-lido. Båda substanserna lidokain och adrenalin skulle kunna ge biverkning i form av kardiovaskulär påverkan med förändringar i hjärtfrekvens och rytmrubbningar. Grossman (2016) bedömer biverkningsrisken dock som liten eftersom dosen för en 600 kg häst motsvarar 75 mg lidokain (0,125 mg/kg) och 36 µg adrenalin (0,06 µg/kg), vilket är betydligt lägre än lokalanestesins maxdos 3g lidokain och 1,5mg adrenalin (Läkemedelsindustriföreningen 2014).

Eftersom penicillin är förstahandsval vid antibiotikabehandling är ett Pc-prok alternativ i form av Pc-lido att föredra ur resistenssynpunkt framför antibiotika av bredare spektrum, exempelvis Hippotrim vet. Som visserligen har fördelen att administreras peroralt, men har resistensproblematik till skillnad från bensylpenicillin. Det är troligt att denna kombination av sulfonamid och trimetoprim väljs vid val av penicillin framför risken att drabbas av penicillinchock vid Pc-prok behandling, vilket är olämpligt ur resistenssynpunkt. Vilket även är en egenupplevd problematik som stötts på vid arbete som djursjuksköterska och veterinär när osäkra djurägare, rädda för penicillinchock, undanber sig Pc-prok som antibiotika vid behandling hemmavid. Grossman (2016) visar att i.m. injektion två gånger per dag av Pc-Na på häst ger tillräckliga plasmakoncentrationer för god klinisk effekt mot de vanligaste patogenerna hos häst, som tillåter en lägre dos för effekt, jämfört med dagens dosering 3–4 gånger per dag i.v. (Fass vet., 2016). Grossman (2016) visar även att en lägre dosering 7,5 mg/kg jämfört med tillverkarens rekommendation på 21mg/kg ger samma effekt vilket skulle vara fördelaktigt ur resistenssynpunkt. Denna dos har god effekt vid exempelvis sårinfektioner, lymfangit och pneumoni. För att behandla exempelvis bölder och andra patogener som *A. equuli* och andra *Actinobacillus spp.*, eller *Enterobacteriaceae* och *Bordetella sp.* krävs en större dos vilket både Grossman (2016) och tillverkaren är enade om (SVS, 2013). Möjligheten finns med andra ord att med en lite lägre dos av bensylpenicillin sänka biverkningsrisken, ge lindrigare biverkningar av Pc-lido samt att behandling med i.m. injektion 2 ggr/dag kan rekommenderas.

För att beredningen av Pc-lido skall kunna vara praktisk användbar av djurägare hemmavid, vara ett likvärdigt alternativ av Pc-prok i hantering samt med i.m. administrering, vore det högst fördelaktigt med en färdig beredningsform. Inför studiens injektioner bereddades Pc-lido inför varje doseringstillfälle vilket är olämpligt för djurägare att göra själva av flera skäl. Förutom att penicillinhanteringen vid beredningen kan öka risken för överkänslighet mot substansen vid exponering, kan bland annat felaktiga koncentrationer blandas av över- eller underdosering (Grossman, 2016). Även bristande aseptik kan orsaka infektioner samt nedbrytning av penicillinet om kontamination sker av penicillinasbildande bakterier. Det är även viktigt att förvara beredningen i rätt temperatur. Enligt Lind (2016) bör färdig beredning förvaras i kylskåp (2–8 graders temperatur) där den har en hållbarhet på åtminstone 4 dygn (ca 90 %) enligt stabilitetstudien av Pc-lido. För att undvika negativ påverkan i form av ökad exponering av substans och försämrad aseptik bör skyddshandskar bäras vid all hantering av antibiotika, såväl vid beredning och administrering. Förutom detta, bör säkerhetsåtgärd alltid vidtas vid administrering av läkemedel genom att utföra den på en säker plats där hästen kan stängas in i händelse av reaktion från häst vid administrering. Förslagsvis i en box, där både personen som injicerar och den som håller hästen bör stå närmast boxens dörr så att de ur säkerhetssynpunkt

snabbt kan avlägsna sig från hästen vid eventuell reaktion. Oavsett om hästen reagerar av själva nålsticket eller av antibiotikan som administreras.

Syftet med studien var att undersöka om Pc-lido kan användas intramuskulärt till häst som ett alternativ till Pc-prok behandling. Studiens resultat visar att Pc-lido kan rekommenderas som ett nytt, likvärdigt, mindre riskfyllt behandlingsalternativ till Pc-prok för såväl djur som för djurägare, vid behandling hemmavid utan att framförallt riskera att drabbas av prokaintoxicitet. Förutom detta som innebär förbättring av djurskyddet och möjligheten för djurägaren att själv administrera, bör även alternativet vara attraktivt för veterinärer i fält då det minskar behovet av remittering av häst till djursjukhus för i.v. behandling med Pc-Na. Fördelaktigt är även att terapeutisk effekt uppnås vid i.m. behandling två gånger om dagen istället för 4ggr/dag och rekommenderas för de vanligaste agens, som inte kräver en högre dosering. Ur resistenssynpunkt är Pc-lido även ett bra val med sitt smala spektrum av antibakteriell aktivitet. Dessutom förkortas tränings- och tävlingskarensen från 14 dagar för Pc-prok till 96 h vid val av Pc-lido, vilket dock inte skall vara vägledande vid val av antibiotika efter resistensbestämning (bilaga 2, Statens jordbruksverks föreskrifter och allmänna råd [SJVFS 2010:45] om träning och tävling med djur, senast ändrad genom SJVFS 2013:43, saknr L 17). Studien visar även att det gör ont att få injektioner, både vid injektionstillfälle och efteråt där hästarna visar skillnad i både smärtrelaterade beteenden efter behandling och i kliniska parametrar. Vilket visar på att mätmetoden är bra som påvisar skillnader i diskreta beteenden på individnivå, samt att den är känslig som upptäcker små skillnader i beteende och frekvens. Trots att Pc-lido ges 2ggr/dag mot Pc-prok 1ggr/dag, erhålls lindriga biverkningar av dem båda, och tillsammans med övriga fördelar kan Pc-lido definitivt ses som ett alternativ till Pc-prok vid intramuskulär behandling där penicillin är förstahandsval av antibiotika.

Värt att nämna är att behandlingsalternativet Pc-lido och den här studien inte är sponsrad av, eller har något läkemedelsbolag inblandat. Studien är ett veterinärexamensarbete som är en del i ett mångårigt forskningsarbete med samma syfte och utmaning att finna ett behandlingsalternativ till Pc-prok för ökat djurskydd och djurvälstånd.

SLUTSATS

Pc-lido rekommenderas för intramuskulär användning till häst och är ett bra alternativ till Pc-prok. Injektion i.m. två gånger dagligen av Pc-lido (7,5 mg/kg) till häst ger med sitt smala terapeutiska fönster adekvat antimikrobiell behandling mot hästens vanligaste patogener, ger liksom Pc-prok endast lindrig smärta och svullnad vid injektionsplatserna trots två administreringar per dag, och till skillnad från Pc-prok eliminerar Pc-lido risken för prokaintoxicitet. Pc-lido är ett alternativ till Pc-prok ur resistens-, djurskydds-, och djurvälståndssynpunkt med säkerhet för såväl djur som djurägare och kan bidra till minskad användning av dagens Pc-prok alternativ, bredspektrumantibiotika. För att undvika prokainrelaterad penicillinreaktion, så allvarlig att död kan inträffa, rekommenderas Pc-lido vid i.m. penicillinbehandling. Genom att använda Pc-lido kan djurägare behandla sin häst hemmavid utan remitteringsbehov och utan rädsla för så kallad "Penicillinchock".

TACK

Ett stort Tack till mina handledare Lena Olsén och Carina Ingvast Larsson för att jag fick ta del av och bidra till er mångåriga, utmanande och viktiga forskning. Ett extra tack till dig Carina som nu gått i pension, för din härliga inställning som forskningshandledare och som lärare vid veterinärutbildningen, SLU. Ett varmt tack för berikandet av mina studentår i lärosalar, samt med både kandidatarbete och examensarbete. Önskar dig en fortsatt skön pension!

Tack till mina kurskamrater Amelie Lind och Judith Grossman för de fina stunderna i stallet med hästarna, i labbet, och med venkatetrarna som efter er omtänksamhet aldrig varit problem att lägga.

Varmt tack till stallpersonal för ert alltid så goda samarbete och glatt bemötande såväl under forskningsdelar som vid veterinärutbildningens övriga övningar.

Tack till Stiftelsen Hästforskning som bidragit till finansieringen av projektet.

Ett aktningsfullt Tack till alla fantastiska hästar i studien som bidragit till att ta forskningen framåt.

Tack till min egna häst som drabbades av penicillinchock och sedan 2004 gjort mig uppmärksam på problematiken bland hästar och djurägare jag sedan dess mött. Till sist, Ett hjärtligt tack till min underbara och förstående familj som stöttat och uppmuntrat mig längs hela den här resan!

REFERENSER

- Amir, J., Ginat, S., Cohen, Y. H., Marcus, T. E., Keller, N. & Varsano, I. (1998). Lidocaine as a diluent for administration of benzathine penicillin G. *The Pediatric Infectious Disease Journal*, 17:890–893.
- Anil, S.S., Anil. L. & Deen, J. (2002) Challenges of pain assessment in domestic animals. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 220(3):313–319.
- Anil, L., Anil, S.S. & Deen J. (2005) Pain detection and amelioration in animals on the farm: issues and options. *Journal of Applied Animal Welfare Science*, 8(4):261–278.
- Ashley, F.H., Waterman-Pearson, A.E. & Whay H.R. (2005) Behavioural assessment of pain in horses and donkeys: application to clinical practise and further studies. *Equine Veterinary Journal*, 37:565–575.
- Baggot, J. D., Love, D. N., Love, R. J., Raus, J. & Rose, R. J. (1990). Oral dosage of penicillin V in adult horses and foals. *Equine Veterinary Journal*, 22:290–291.
- Baron, R., Binder, A. & Wasner, G. (2010). Neuropathic pain: diagnosis, pathophysiological mechanisms, and treatment. *The Lancet Neurology*, 9(8):807–819.
- Bateson, P. (1991) Assessment of pain in animals. *Animal Behaviour*, 42:827–839.
- Bisgaard, T., Kehlet, H. & Rosenberg, J. (2001). Pain and convalescence after laparoscopic cholecystectomy. *European Journal of Surgery*. 167:84–96.
- Björkman, E. & Karlsson, K. (2001). *Medicinsk teknik för sjuksköterskor*. 2: a utg. Lund: Studentlitteratur.
- Bremer, H. (2010). Intramuscular administration of two dosage forms of benzylpenicillin in horse pain assessment. Sveriges lantbruksuniversitet. Fakulteten för veterinärmedicin och husdjursvetenskap/ Veterinärprogrammet (Examensarbete 2010:66).
- Budras, K.D., Scheibe, K., Patan, B., Streich, W.J. & Kim, K. (2001). Laminitis in Przewalski horses kept in a semireserve. *Journal of Veterinary Science*, 2:1–7.
- Bussières, G., Jacques, C., Lainay, O., Beauchamp, G., Leblond, A., Cador , J. L., Desmaizi res, L. M., Cuvelliez, S. G. & Troncy, E. (2008). Development of a composite orthopaedic pain scale in horses. *Research in Veterinary Science*, 85(2): 294–306.
- Bycroft T.C., O’Connor T., Hoff C., Bohannon A. (2000). When choosing injectable penicillin for the treatment of group A beta-hemolytic streptococcal pharyngitis, there is a less painful choice. *Pediatric Emergency Care*, 16 (6): 398–400.
- Calvey, T.N. & Williams, N.E. (2008). *Principles and Practice of Pharmacology for Anaesthetists*. Fifth edition. New York: Blackwell Publication.
- Casey, R.A. (2004). Clinical problems associated with the intensive management of performance horses. I: Waran, N. (ed), *The Welfare of Horses*. Dordrecht: Kluwer Academic Publishers, 19–44.
- Chapman C.B., Courage P., Nielsen, I.L., Sitaram B.R. & Huntington P.J. (1992) The role of procaine in adverse reactions to procaine penicillin in horses. *Australian Veterinary Journal* 69: 129-133.
- Christoph, R.A., Buchanan, L., Begalla, K. & Schwartz, S. (1988). Pain reduction in local anaesthetic administration through pH buffering. *Annals of Emergency Medicine*, Feb;17(2):117–120.
- Cook, W.R. (2003). Bit-induced pain: a cause of fear, flight, and facial neuralgia in the horse. *Pferdeheilkunde*, 19:75–82.

- Coulthard, P., Bailey, E., Patel, N. & Coulthard, M. B. (2014). Pain pathways and pre-emptive and protective analgesia for oral surgery: Pain pathways. *Oral Surgery*, 7:74–80.
- Dalla Costa, E., Minero, M., Lebelt, D., Stucke, D., Canali, E. & Leach, M. C. (2014). Development of the Horse Grimace Scale (HGS) as a pain assessment tool in horses undergoing routine castration. *PLoS ONE* 9, e92281.
- Davis, L.E. (1984). Hypersensitivity reactions induced by antimicrobial drugs. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 185(10):1131–1136.
- Davis, L.E. (1987). Adverse drug reactions in the horse. *Veterinary Clinics of North America - Equine Practice*, 3(1):153–179.
- DeRossi, R., Sampaio, B.F.B., Varela, J.V. & Junqueira, A.L. (2004). Perineal analgesia and haemodynamic effects of the epidural administration of meperidine or hyperbaric bupivacaine in conscious horses. *Canadian Veterinary Journal*, 45:42–47.
- Dujardin, C.L.L. & van Loon, J.P.A.M. (2011). Pain recognition and treatment in the horse: A survey of equine veterinarians in the Netherlands and Belgium. *Tijdschrift voor Diergeneeskunde*, 136:715–724.
- Dunckley, P., Wise, R.G., Aziz, Q., Painter, D., Brooks, J., Tracey, I. & Chang, L. (2005). Cortical processing of visceral and somatic stimulation: Differentiating pain intensity from unpleasantness. *Neuroscience*, 133:533–542.
- Ekman, E. & Bäckström, M. (2008). Attitudes among hospital physicians to the reporting of adverse drug reactions in Sweden. *European Journal of Clinical Pharmacology* 2009, 65:43–46.
- Feist, J.D. & McCullough, D.R. (1976). Behaviour patterns and communication in feral horses. *Zeitschrift für Tierpsychologie*, 41:337–371.
- Fureix, C., Jégo, P., Henry, S., Lansade, L. & Hausberger, M. (2012). Towards an ethological animal model of depression? A study on horses. *PLoS ONE* 7, e39280.
- Gaynor, J. S. and Muir, W. W. (2015). *Handbook of Veterinary Pain Management*. St. Louis: Elsevier.
- Giguère, S. & Afonso, T. (2013). Antimicrobial drug use in horses. I: Giguère, S., Prescott, J. F. & Dowling, P. M. (ed), *Antimicrobial Therapy in Veterinary Medicine*. Fifth edition. Ames, Iowa: John Wiley & Sons, 79–103.
- Gleerup, K.B., Forkman, B., Lindegaard, C. & Andersen, P.H. (2014). An equine pain face. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*, 42:103–114.
- Gleerup, K. B., Forkman, B., Lindegaard, C. & Andersen, P. H. (2015). An equine pain face. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*, 42(1):103–114.
- Gleerup, K. B. & Lindegaard, C. (2016). Recognition and quantification of pain in horses: A tutorial review. *Equine Veterinary Education*, 28(1):47–57.
- Graubner, C., Gerber, V., Doherr, M. & Spadavecchia, C. (2011). Clinical application and reliability of a post abdominal surgery pain assessment scale (PASPAS) in horses. *Veterinary Journal*, 188:178–183.
- de Grauw, J.C. & van Loon, J.P.A.M. (2016). Systematic pain assessment in horses. *Veterinary Journal*, 209:14–22.

- Grossman, J. (2016). Tidsförlopp för plasmakoncentrationen av bensylpenicillin efter intramuskulär administration av bensylpenicillin med tillsats av lidokain med adrenalin till häst. Sveriges lantbruksuniversitet. Fakulteten för veterinärmedicin och husdjursvetenskap/Veterinärprogrammet (Examensarbete 2016:18).
- Guedes, A. (2017). Pain management in horses. *Veterinary Clinics of North America - Equine Practice*, 33(1):181–211.
- Gustavsson, A. (2004). *Antibiotic Associated Diarrhea in Horses*. Diss. Uppsala: Sveriges lantbruksuniversitet.
- Hansen B. (1997). Through a glass darkly: Using behaviour to assess pain. *Seminars in Veterinary Medicine and Surgery (Small Animal)* 12(2):61–74.
- Hansen, B.D. (2003). Assessment of pain in dogs: Veterinary clinical studies. *ILAR Journal*, 44:197–205.
- Harari, M., Mathias A. & Sembo J. (1988). A comparison of pain induced by procaine and benzyl penicillin. *Papua and New Guinea Medical Journal*, 31(3):169–171.
- Haussler, K.K. & Erb, H.N. (2006). Pressure algometry for the detection of induced back pain in horses: a preliminary study. *Equine Veterinary Journal*, 38:76–81.
- Hellyer, P., Rodan, I., Brunt, J., Downing, R., Hagedorn, J. E. & Robertson, S. A. (2007). AAHA/AAFP pain management guidelines for dogs and cats. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 9:466–480.
- Holton, L., Pawson, P., Nolan, A., Reid, J. & Scott, E.M. (2001). Development of a behaviour-based scale to measure acute pain in dogs. *Veterinary Record*, 148:525–531.
- Horspool, L.J. & McKellar, Q.A. (1995). Disposition of penicillin G Sodium following intravenous and oral administration to equidae. *British Veterinary Journal*, 151(4):401–412.
- Jones, E., Viñuela-Fernandez, I., Eager, R.A., Delaney, A., Anderson, H., Patel, A., Robertson, D.C., Allchorne, A., Sirinathsinghji, E.C., Milne, E.M., Macintyre, N., Shaw, D.J., Waran, N.K., Mayhew, J. & Fleetwood-Walker, S.M. (2007). Neuropathic changes in equine laminitis pain. *Pain* 132: 321–331.
- Jordbruksverkets föreskrifter (SJVFS 2009:84), saknr D9, 2009, Statens jordbruksverks föreskrifter om läkemedel och läkemedelsanvändning.
- Jordbruksverket (2016-04-20). Försäljning av djurläkemedel 2016.
<https://www2.jordbruksverket.se/download/18.7914403215ba2c44596ccde7/1493359271184/ovr404.pdf> [2017-12-01]
- Kaplan, M. I., Lee, J. A., Hovda, L. R. & Brutlag, A. (2011). Adverse effects associated with inadvertent intravenous penicillin G procaine–penicillin G benzathine administration in two dogs and a cat. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 238:507–510.
- Kendall, A. & Pringle, J. (2014). Immune-mediated haemolytic anemia: Drug induced or not? *Equine Veterinary Duration*, 26:234–236.
- Kuchembuck, N.L., Colahan, P.T., Zientek, K.D., Pirman, D.A., Wegner, K. & Cole C.A. (2007). Plasma concentration and local anaesthetic activity of procaine hydrochloride following subcutaneous administration to horses. *American Journal of Veterinary Research*, 68(5): 495–500.

- Lind, A. (2016). Plasmakoncentrationstidsprofilen av bensylpenicillin efter intramuskulär administration av bensylpenicillinprokain till häst. Sveriges lantbruksuniversitet. Fakulteten för veterinärmedicin och husdjursvetenskap/Veterinärprogrammet (Examensarbete 2016:16).
- Lindberg, J. (2009). En farmakokinetisk pilotstudie av olika beredningar av bensylpenicillin intramuskulärt till häst. Sveriges lantbruksuniversitet. Fakulteten för veterinärmedicin och husdjursvetenskap/Veterinärprogrammet (Examensarbete 2009:22).
- Lindegaard, C., Vaabenggaard, D., Christophersen, M.T., Ekstøm, C.T. & Fjeldborg, J. (2009). Evaluation of pain and inflammation associated with hot iron branding and microchip transponder injection in horses. *American Journal of Veterinary Research*, 70: 840-847.
- Lindegaard, C., Thomsen, M.H., Larsen, S. & Andersen, P.H. (2010). Analgesic efficacy of intra-articular morphine in experimentally induced radiocarpal synovitis in horses. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*, 37:171–185.
- Ljichi, C., Collins, L. M. & Elwood, R. W. (2014). Pain expression is linked to personality in horses. *Applied Animal Behaviour Science*, 152:38–43.
- Livsmedelsverkets föreskrifter om ändring i Livsmedelsverkets föreskrifter [LIVSFS 2009:3] om karenstider, senast ändrad genom EU 37/2010; LIVSFS 2012:8, (H 65:1)
- Love, E.J., Murrell, J. & Whay, H. (2011). Thermal and mechanical nociceptive threshold testing in horses: a review. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*, 38:3–14.
- Läkemedelsindustriföreningen (2011 a-04-06). Produktresumé Penovet® vet.
<http://www.fass.se/LIF/product?26&userType=1&nplId=19551005000017&docType=14>
[2016-11-01]
- Läkemedelsindustriföreningen (2011 b-09-06). Produktresumé Geopenil® vet.
<http://www.fass.se/LIF/product?23&userType=1&nplId=19980515000017&docType=14>
[2016-11 -01]
- Läkemedelsindustriföreningen (2011 c-06-20). Produktresumé Ethacilin® vet.
<http://www.fass.se/LIF/product?16&userType=1&nplId=19910816000010&docType=14>
[2016-11 -01]
- Läkemedelsindustriföreningen (2014-06-16). Produktresumé Xylocain® adrenalin.
<http://www.fass.se/LIF/product?13&userType=1&nplId=19681025000046&docType=14>
[2016-11-01]
- Läkemedelsindustriföreningen (2016-11-10). Produktresumé Bensylpenicillin Meda.
<http://www.fass.se/LIF/product?6&userType=2&nplId=19490518000018&docType=6>
[2016-11-11]
- Läkemedelsindustriföreningen, LIF. (2015). *FASS® vet. 2016*. Stockholm: LIF.
- Läkemedelsverket. (2014). Den veterinärmedicinska biverkningsrapporteringen 2013, Veterinära biverkningsrapporter 2013, 3–5
- Läkemedelsverket. (2015). Den veterinärmedicinska biverkningsrapporteringen under 2014, Information från Läkemedelsverket 3:2015, 10–13.
- Läkemedelsverket. (2016). Den veterinärmedicinska biverkningsrapporteringen under 2015, Information från Läkemedelsverket 4:2016, 4–5.
- Läkemedelsverket. (2017). Den veterinärmedicinska biverkningsrapporteringen under 2016, Information från Läkemedelsverket 3:2017, 5–6.

- Marshall, A.B. (1980). Penicillin: suspected adverse reaction. *The Veterinary Record*, 106(9):207.
- Mayes, E. & Duncan, P. (1986). Temporal patterns of feeding behaviour in free-ranging horses. *Behaviour*, 96:105-129.
- McDonnell, S. M. (2005). Is it psychological, physical, or both? *Proceedings of the 51st Annual Convention of the American Association of Equine Practitioners, Seattle, Washington, USA, 3-7 December, 2005*, pp.231-238 ref. 8.
- McDonnell, S.M. (2008). Practical review of self-mutilation in horses. *Animal Reproduction Science*, 107:219–228.
- Meyer, G. A., Lin, H. C., Hanson, R. R. & Hayes, T. L. (2001). Effects of intravenous lidocaine overdose on cardiac electrical activity and blood pressure in the horse. *Equine Veterinary Journal*, 33:434–437.
- Mills D. S. 1998. Personality and individual differences in the horse, their significance, use and measurement, *Equine Veterinary Journal*, 27:10-13.
- Molony, V. & Kent J.E. (1997). Assessment of acute pain in farm animals using behavioral and physiological measurements. *Journal of Animal Science*, 75:266–272.
- Muir, W. W. (2010a). Pain: Mechanisms and management in horses. *Veterinary Clinics of North America - Equine Practice*, 26(3):467–480.
- Muir, W.W. (2010b). Recognizing and treating pain in horses. I: Reed, S.M., Bayly, W.M. & Sellon, D.C. (ed.), *Equine Internal Medicine*. Third edition. St. Louis: Saunders Elsevier, 233-245.
- Nielsen I.L., Jacobs K.A., Huntington P.J., Chapman C.B., Loyd K.C. (1988). Adverse reaction to procaine penicillin G in horses. *Australian Veterinary Journal*, 65:181–184.
- Olsén, L., Ingvast-Larsson, C., Broström, H., Larsson, P. & Tjälve, H. (2007) Clinical signs and etiology of adverse reactions to procaine benzylpenicillin and sodium/ potassium benzylpenicillin in horses. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, Jun 30:201-207.
- Olsén, L., Bremer, H., Olofsson, K., Bröjer, J., Bondesson, U., Bergh, A., Nostell, K., Broström, H., Bengtsson, B. & Ingvast-Larsson, C. (2013). Intramuscular administration of sodium benzylpenicillin in horses as an alternative to procaine benzylpenicillin. *Research in Veterinary Science*, 95:212–218.
- Pader, K., Freeman, L.J., Constable, P.D., Wu, C.C., Snyder, P.W. & Lescun, T.B. (2011). Comparison of transvaginal natural orifice transluminal endoscopic surgery (NOTES) and laparoscopy for elective bilateral ovariectomy in standing mares. *Veterinary Surgery*, 40:998–1008.
- Patel, I.H., Weinfeld, R.E., Konikoff, J. & Parsonnet, M. (1982). Pharmacokinetics and tolerance of ceftriaxone in humans after single-dose intramuscular administration in water and lidocaine diluents. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 21(6):957–962.
- Prescott, J. F. (2013). Beta-lactam Antibiotics: Penam Penicillins. I: Giguère, S., Prescott, J. F., Dowling, P. M. (red), *Antimicrobial Therapy in Veterinary Medicine*. Fifth edition. Ames, Iowa: John Wiley & Sons, 79–103.
- Price, J., Catriona, S., Welsh, E.M. & Waran, N.K. (2003). Preliminary evaluation of a behaviour-based system for assessment of postoperative pain in horses following arthroscopic surgery. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*, 30:124–137.

- Pritchett, L.C., Ulibarri, C., Roberts, M.C., Schneider, R.K. & Sellon, D. (2003). Identification of potential physiological and behavioral indicators of postoperative pain in horses after exploratory celiotomy for colic. *Applied Animal Behaviour Science*, 80:31–43.
- Rang, H. P., Dale, M. M., Ritter, J. M., Flower, R. J. & Henderson, G. (2012). *Rang and Dale's Pharmacology*. Seventh edition. London: Elsevier Churchill Livingstone.
- Raekallio, M., Taylor, P. & Bloomfield, M. (1997a). A comparison of methods for evaluation of pain and distress after orthopaedic surgery in horses. *Journal of Veterinary Anaesthesia*, 24(2): 17–20.
- Raekallio, M., Taylor, P. M. & Bennett, R. C. (1997b). Preliminary investigations of pain and analgesia assessment in horses administered phenylbutazone or placebo after arthroscopic surgery. *Veterinary Surgery: VS: the Official Journal of the American College of Veterinary Surgeons*, 26(2):150-155.
- Redua, M.A., Valadao, C.A., Duque, J.C. & Balestrero, L.T. (2002). The preemptive effect of epidural ketamine on wound sensitivity in horses tested by Von Frey filaments. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*, 29:200–206.
- Schichor, A., Bernstein, B., Weinerman, H., Fitzgerald, J., Yordan, E. & Schechter, N. (1994). Lidocaine as a diluent for ceftriaxone in the treatment of gonorrhea. Does it reduce the pain of the injection? *Archives of Pediatrics and Adolescent Medicine*, 148(1):72–75.
- Sellon, D.C., Roberts, M.C., Blikslager, A.T., Ulibarri, C. & Papich, M.G. (2004). Effects of continuous rate intravenous infusion of butorphanol on physiologic and outcome variables in horses after celiotomy. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 18:555–563.
- Servan-Schreiber, D. & Perlstein, W. M. (2010). Selective limbic activation and its relevance to emotional disorders. *Cognition and Emotion*, 12:331–352.
- Spadavecchia, C., Arendt-Nielsen, L., Andersen, O.K., Spadavecchia, L., Doherr, M., Schatzmann, U., (2003). Comparison of nociceptive withdrawal reflexes and recruitment curves between the forelimbs and hind limbs in conscious horses. *American Journal of Veterinary Research*, 64:700–707.
- Statens jordbruksverks föreskrifter och allmänna råd [SJVFS 2010:45] om träning och tävling med djur, senast ändrad genom SJVFS 2013:43, saknr L 17.
- Sullivan, N. P., Symmes, A. T., Miller, H. C. & Rhodehamel, H. W. (1948). A new penicillin for prolonged blood levels. *Science*, 107:169–170.
- Sutton, G.A., Dahan, R., Turner, D. & Paltiel, O. (2013). A behaviour-based pain scale for horses with acute colic: scale construction. *Veterinary Journal*, 196:394–401.
- Sveriges Veterinärmedicinska Sällskap, SVS, (2013). Riktlinjer för användning av antibiotika inom hästsjukvård. http://www.svf.se/Documents/S%C3%A4llskapet/H%C3%A4stsektionen/Anitibiotika_policy%20h%C3%A4st.pdf [2016-11-01]
- Sweeting, M., Houpt, C. & Houpt, K. (1985). Social facilitation of feeding and time budgets in stabled ponies. *Journal of Animal Science*, 60:369–374.
- Folkhälsomyndigheten & Statens veterinärmedicinska anstalt. (2016). *SWEDRES -SVARM 2015. Consumption of Antibiotics and Occurrence of Antibiotic Resistance in Sweden*. Solna/Uppsala (ISSN 1650–6332).
- Taylor, D., Hood, D.M. & Wagner, I.P. (2002). Short-term effect of therapeutic shoeing on severity of lameness in horses with chronic laminitis. *American Journal of Veterinary Research*, 63:1629–1633.

- Tjälve, H. (1997). Adverse reactions to veterinary drugs reported in Sweden during 1991–1995. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, 20:105–110.
- Tjälve, H. (1996). Läkemedelsbiverkningar hos djur rapporterade 1991–1995, del 1. *Svensk Veterinärtidning*, 48(4):173–178.
- Tjälve, H. (2003). Läkemedelsbiverkningar hos djur rapporterade under 2001 och 2002, del 1. Biverkningar rapporterade hos häst, nöt, svin, får och get. *Svensk Veterinärtidning*, 55:20–22.
- Tjälve, H. (2004). Läkemedelsbiverkningar hos djur rapporterade under 2003, del 1. Biverkningar rapporterade hos häst, nöt, svin, får och get. *Svensk Veterinärtidning*, 56(13):17–21.
- Tjälve, H. (2005). Läkemedelsbiverkningar hos djur rapporterade 2004, del 1. Biverkningar rapporterade hos häst, nöt, svin, får och get. *Svensk Veterinärtidning*, 57(13):23–29.
- Tjälve, H. (2007). Läkemedelsbiverkningar hos djur rapporterade 2005–2006, del 1. Biverkningar rapporterade hos häst, nöt, svin, får och get. *Svensk Veterinärtidning*, 12:23–30.
- Tjälve, H. (2009). Läkemedelsbiverkningar hos djur 2007 och 2008, del 1. Biverkningar rapporterade hos häst, nöt, svin, får och get. *Svensk Veterinärtidning*, 61(13):11–19.
- Tjälve, H. (2011.) Läkemedelsbiverkningar hos djur rapporterade 2009 och 2010, del 1. Biverkningar rapporterade hos häst, nöt, svin, får och get. *Svensk Veterinärtidning*, 13:11-1.
- Tjälve, H. (2012). Läkemedelsbiverkningar hos djur 2011, del 1. Biverkningar rapporterade hos häst, nöt, get, alpaca och gris. *Svensk Veterinärtidning*, 12:15–19.
- Tjälve, H. (2013). Läkemedelsbiverkningar hos djur 2012, del 1. Biverkningar rapporterade hos häst, nöt, get, alpaca och gris. *Svensk Veterinärtidning*, 12:11–15.
- Tobin, T., Blake J.W., Struma L. & Arnett S. (1976). Pharmacology of procaine in the horse: procaine esterase properties of equine plasma and synovial fluid. *American Journal of Veterinary Research*, 37:1165–1170.
- Tobin, T., Blake, J.W., Sturma, L., Arnett, S. & Truelove, J. (1977a). Pharmacology of procaine in the horse: pharmacokinetics and behavioural effects. *American Journal of Veterinary Research*, 38:637–647.
- Tobin, T., Tai, C. Y., O’Leary, J. O., Sturma, L. & Arnett, S. (1977b). Pharmacology of procaine in the horse: evidence against the existence of a ”procain-penicillin” complex. *American Journal of Veterinary Research*, 38:437–442.
- Uboh, C.E., Soma, L.R., Luo, Y., McNamara, E., Fennel, M.A., May, L., Telesis, L.M., Rudy, J.A. & Watson, A.O. (2000). Pharmacokinetics of penicillin G procaine versus penicillin G potassium and procaine hydrochloride in horses. *American Journal of Veterinary Research*, 61:811–815.
- VanDierendonck, M. C. & van Loon J. P. A. M. (2016). Monitoring acute equine visceral pain with the Equine Utrecht University Scale for Composite Pain Assessment (EQUUS-COMPASS) and the Equine Utrecht University Scale for Facial Assessment of Pain (EQUUS-FAP): A validation study. *Veterinary Journal*, 216:175-177.
- van Loon, J.P.A.M. & Van Dierendonck, M.C. (2015). Monitoring acute equine visceral pain with the Equine Utrecht University Scale for Composite Pain Assessment (EQUUS-COMPASS) and the Equine Utrecht University Scale for Facial Assessment of Pain (EQUUS-FAP): A scale-construction study. *Veterinary Journal*, 206:356-364.
- Wagner, A. E. (2010). Effects of stress on pain in horses and incorporating pain scales for equine practice. *Veterinary Clinics of North America - Equine Practice*, 26(3):481–492.

Waxman, S. J., KuKanich, B., Milligan, M., Beard, W. L. & Davis, E. G. (2011). Pharmacokinetics of concurrently administered intravenous lidocaine and flunixin in healthy horses. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, 35:413–416.

Weary, D.M., Niel, L., Flower, F.C. & Fraser, D. (2006). Identifying and preventing pain in animals. *Applied Animal Behaviour Science*, 100(2):64-76.

Wolf, L. (2002). The role of complementary techniques in managing musculoskeletal pain in performance horses. *Veterinary Clinics of North America - Equine Practice*, 18(1):107–115.

Icke publicerat material:

Personligt meddelande från Lena Olsén, forskare FLK vid Institutionen för biomedicinsk och veterinär folkhälsovetenskap (BVF); Enheten för farmakologi och toxikologi

BILAGOR

Bilaga 1 Protokoll: Beteende

Protokollkommentarer:

Under diskreta beteende kategorin "övrigt" noterades bland annat beteenden som munrörelser där rörelser med tunga, läppar och tuggande beteende utan mat noterades. Under kategorin "Övrigt" bland de diskreta beteendena finns "Munrörelser" med registreringar som gjorts under den 6 minuter långa observationsperioden av tugg-, läpp-, och tuggrörelser.

Beteendeprotokoll pc, 2015

Häst: Datum: Administration nr: FÖRE/ EFTER Observatör:

Beteendekategori	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	Övriga noteringar:
Gå	Oroligt gående																		
Stå	Inne i box																		
	Tittar ut																		
Position huvud och hals	Sträckt hals (uppat nedåt framt)																		
	Skakar hals																		
	Normalt vilande																		
Munrörelser																			
Äta	Huvud ner i hö																		
	Huvud upp (tuggandes)																		
Fascikul.																			

Diskreta beteenden (betenden som ej är pågående utan noteras varje gång de förekommer under observationsperioden)

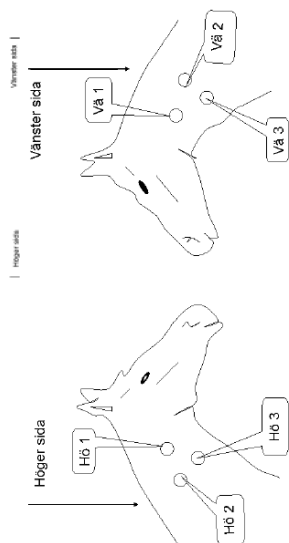
Höplöck	Svans vift	Flema	Skakar/hals	Trampar oroligt	Skrapar	Går runt boxen	Tittar ut	Övrigt

Hästen ska observeras under 6 min före och 6 min omedelbart efter injektion av läkemedel. Var 20 s under 6 min. antecknas vad hästen gör.

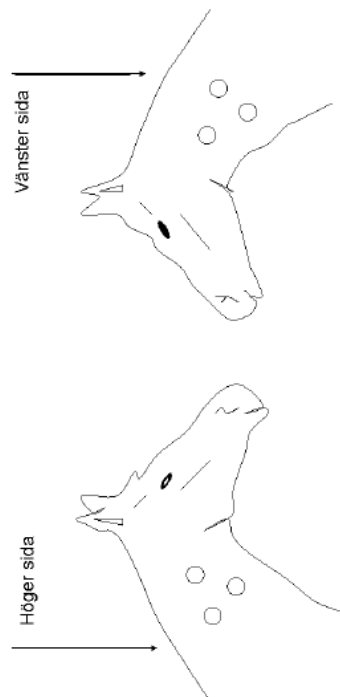
Bilaga 2 Protokoll: Klinisk undersökning

Klinisk undersökning av injektionsplats, PC-kinetik påsk 2015

Häst nr: _____ Häst Namn: _____ Datum: _____



	Höger	Vänster
Svullnad, utbredning (mm)		
Svullnad, höjd (mm)		



Höger	0	1	2	3	Vänster	0	1	2	3
Palp. ömhet					Palp. ömhet				
Stelhet, lateral					Stelhet, lateral				
					Ventral flexion				

Palpationsömhet vid konstant tryck + stelhet lateralt och flexion ventralt: Övriga noteringar:

- 0= Ingen reaktion
- 1= Lindrig reaktion
- 2= Måttlig reaktion
- 3= Kraftig reaktion